Aus der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie
des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin
Abteilungsleiter: Prof. Dr. A. Distler

EFFEKTE DES PROSTACYKLIN-ANALOGONS ZK 36 374 AUF DIE RENALE HÄMODYNAMIK UND GLOMERULÄRE FILTRATION BEIM ISCHÄMISCHEN AKUTEN NIERENVERSAGEN

- Langzeituntersuchung an chronisch instrumentierten, wachen Hunden -

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Günter Stanke
aus Berlin

1985

Aus der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie
des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin
Abteilungsleiter: Prof. Dr. A. Distler

EFFEKTE DES PROSTACYKLIN-ANALOGONS ZK 36 374 AUF DIE RENALE HÄMODYNAMIK UND GLOMERULÄRE FILTRATION BEIM ISCHÄMISCHEN AKUTEN NIERENVERSAGEN

- Langzeituntersuchung an chronisch instrumentierten, wachen Hunden -

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Günter Stanke
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. M. Molzahn

Korreferent: Prof. Dr. M. Kessel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.3.1985

Druck: Zentrale Universitäts-Druckerei, Kelchstraße 31, 1000 Berlin 41

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....5

1. Das akute Nierenversagen.....5
1.1. Definition.....5
1.2. Epidemiologie.....6
1.3. Pathophysiologie.....6
1.3.1. Vaskuläre Mechanismen der Pathogenese des ANV.....7
1.3.1b. Niere und Prostaglandine.....9
1.3.2. Verminderte glomeruläre Permeabilität beim ANV.....11
1.3.3. Rückresorption des Filtrates als Faktor des ANV.....11
1.3.4. Tubulusobstruktion beim ANV.....12
1.3.5. Zusammenfassung der bisherigen Erkenntnisse zur Genese des ANV.....13
1.4. Die tierexperimentellen Modelle des ANV.....13

2. Aufgabenstellung dieser Untersuchung.....14
2.1. Nierenfunktion und Narkose.....14
2.2. Voruntersuchungen der Nierenfunktion.....15
2.3. Prostaglandine und Nierenfunktion.....15
2.4. Zielsetzung dieser Untersuchung.....16

II. Material und Methode.....17

1. Tierhaltung und Diät.....17

2. Operatives Vorgehen.....17
2.1. Narkose.....17
2.2. Nephrektomie.....18
2.3. Instrumentierung.....18
2.4. Wundversorgung und Katheterpflege.....18

3. Meßtechnik.....20
3.1. RBF.....21
3.2. MABD und HF.....21
3.3. RVR.....22
3.4. GFR.....22
3.5. Plasma-Reninaktivität.....22

4. Versuchsdurchführung....23
4.1. Versuchsplan....23
4.2. Eichung der Geräte und Messung....23
4.3. Ischämie....24
5. Auswertung und Statistik....24

III. Ergebnisse....26
1. Normalwerte....26
2. Renaler Blutfluß....27
3. Mittlerer arterieller Blutdruck....28
4. Renaler Gefäßwiderstand....29
5. Herzfrequenz....30
6. Glomeruläre Filtrationsrate....31
7. Plasma-Reninaktivität....32
8. Korrelation zwischen RBF und GFR....33

IV. Diskussion....34
1. Ergebnisse anderer Untersucher....34
2. Eigene Untersuchungsergebnisse....35
2.1. Einfluß auf die renale Hämodynamik....35
2.2. Einfluß auf die glomeruläre Filtrationsrate....38
2.3. Weitere Wirkungsmechanismen....39
3. Zusammenfassung der Befunde....40

V. Zusammenfassung....41

VI. Literaturverzeichnis....43

VII. Datenanhang....61
1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen....61
2. Einzelergebnisse....62

VIII. Tabellarischer Lebenslauf....67

IX. Danksagung....68

I. Einleitung

1. Das akute Nierenversagen

1.1. Definition

Noch heute werden verschiedene ältere Synonyme für dieses Krankheitsbild verwendet:
Schockniere, Crush-Niere, akute tubuläre Insuffizienz, akute Tubulusnekrosen, Lower-Nephron-Nephrosis. (21, 64, 92, 145, 185). Diese Bezeichnungen wurden durch die Genese oder morphologische Veränderungen geprägt. Allen gemeinsam ist der plötzliche Ausfall der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion, der im Laufe von Tagen bis Wochen prinzipiell reversibel ist. Daher ist "Akutes Nierenversagen" (ANV) der bessere Begriff (146, 147).
Einige akute Erkrankungen wie Glomerulonephritis, Hämolytisch-Urämisches Syndrom und manche autoimmunologische Krankheiten können unter dem klinischen Bild des ANV auftreten. Auch eine Obstruktion der ableitenden Harnwege ruft weitgehend die primären Symptome des ANV hervor. Jenes wird oft als "postrenales akutes Nierenversagen" bezeichnet.
Akutes Nierenversagen bedeutet im engeren Sinne aber nur die hämodynamisch oder tubulotoxisch ausgelösten, reversiblen Veränderungen der Niere selbst (143).

Am Anfang des Krankheitsbildes des ANV steht der Ausfall der exkretorischen Nierenfunktion im Vordergrund. Die Folgen sind Retention harnpflichtiger Substanzen und Störungen im Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalt. Früher wurde der Beginn des ANV in über 85% der Fälle von einem erheblichen Rückgang der Diurese (Oligo- bis Anurie) begleitet. Am Anfang der Reparationsphase erfolgte dann der Übergang zur Polyurie. Heute verlaufen über 50% der ANV zu Beginn normourisch oder auch gleich polyurisch (primär polyurisches ANV) (44, 111). Später kommen dann noch die Folgen des inkretorischen Ausfalls, wie z.B. die renale Anämie, dazu.

1.2. Epidemiologie

Häufigkeit und Ursachen des ANV haben sich im Laufe der Zeit gewandelt.
Im 2. Weltkrieg entwickelten 40% der verwundeten amerikanischen Soldaten ein ANV. Auf Grund der verbesserten Schockbekämpfung waren es im Korea-Krieg nur noch 21% (4, 148). Im Vietnam-Krieg begann die Schockprophylaxe sofort (noch an der Front); es waren nur noch 0,15% (91).
1962 kamen in der BRD auf 1Million Einwohner ca. 20 Fälle von ANV (133), in Skandinavien dagegen 40 und in Schottland sogar 150 Fälle auf 1Million Einwohner (93, 96).
Heute liegen für die BRD keine genauen Zahlen vor; man schätzt ca. 100 Fälle pro 1Million Einwohner (45). Dies beruht u.a. sicherlich auf dem Ausbau von Intensivstationen und der Zunahme von Operationen auch an Risikopatienten. So erleiden heute Patienten ein ANV, die früher schon vorher an ihrer Grunderkrankung verstorben wären. So wäre auch die Zunahme der Letalität des ANV zu erklären (143).
Bei uns stehen die postoperativen und posttraumatischen Fälle im Vordergrund; in der Dritten Welt sind dagegen immer noch internistische Erkrankungen (vorwiegend Infektionen) und gynäkologisch-geburtshilflische Ursachen die Hauptauslöser des ANV (2, 78, 141, 142).

1.3. Pathophysiologie

Die Pathogenese des ANV ist noch immer weitgehend ungeklärt (150).
Es wurden viele Hypothesen aufgestellt und wieder verworfen (Übersicht über diese bei BUCHBORN und EDEL, 1968) (18).
Zur Zeit werden vier grundlegende Mechanismen diskutiert:

1. vaskuläre Faktoren,
2. verminderte glomeruläre Permeabilität,
3. Rückresorption des Filtrates und
4. tubuläre Obstruktion.

(114, 115, 125, 139, 154).

1.3.1. Vaskuläre Mechanismen der Pathogenese des ANV

Bereits 1963 zeigte WALKER eine signifikante Abnahme des renalen Blutflusses (RBF) bei Patienten mit ANV (174). Er zog daraus den Schluß, diese Perfusionsverminderung sei entscheidend für die Entstehung der Oligurie. HOLLENBERG bestätigte in seinen Untersuchungen am Menschen 1968 die starke Abnahme des RBF und postulierte: "Die renale Vasokonstriktion ist ausreichend, eine kritische Abnahme des hydrostatischen Druckes in den glomerulären Kapillaren zu begründen mit der Folge der Stagnation der Filtration." (69). Er konnte -genau wie andere Untersucher- keine hinreichenden anatomischen Veränderungen zum Beweis zeigen. Deswegen vermutete er mehr funktionelle Veränderungen.
Bereits 1965 hatten THURAU und SCHNERMANN, auf den Ergebnissen von GOORMAGHTIGH, 1947 (56), aufbauend, eine Theorie über eine tubuloglomeruläre Rückkopplung vorgelegt (165): In Mikropunktionsversuchen an der Ratte wurde gezeigt, daß nach Steigerung der tubulären Natriumkonzentration im Macula-Densa-Bereich auf die Höhe der Plasmanatriumkonzentration die Filtration im Glomerulum des entsprechenden Nephrons (sogar bis auf null) zurückgeht. Physiologischer Weise ist im frühdistalen Tubulus die Natriumkonzentration geringer als im Serum. Die Abnahme des Glomerulumfiltrates erklärte THURAU 1976 mit einer lokalen Freisetzung von Renin im juxtaglomerulären Apparat; diese begründet eine Vasokonstriktion des zugehörigen Vas afferens (166).
{Thurau-Mechanismus: Beim ANV wird durch zirkulatorische oder toxische Schädigung des Tubulus die Natriumrückresorption weitgehend verhindert; dadurch steigt im frühdistalen Tubulus (also im Macula-Densa-Bereich) die Natriumkonzentration an. Durch die Reninfreisetzung mit konsekutiver Konstriktion des Vas afferens wird so ein exzessiver Natriumverlust mit letalem Ausgang verhindert.}
MASON und Mitarbeiter konnten diese Ergebnisse durch experimentelle Untersuchungen bestätigen (103).

Allerdings spricht auch einiges gegen die Theorie von Thurau:
So konnte eine Immunisierung gegen Renin die Ausbildung eines

experimentellen ANV nicht verhindern (FLAMENBAUM, 1972) (40). Desgleichen blieb die Gabe des Angiotensin II-Antagonisten Saralasin erfolglos (BARANOWSKI, 1975) (11).
MITCH und WALLER argumentierten 1977, da Renin und Angiotensin im Plasma keinen Einfluß auf die Entwicklung des ANV hätten, würde das peripher-systemisch gegebene Saralasin nicht im juxtaglomerulären Apparat (lokal) wirksam werden (106).
Hiergegen sprach aber wieder das Untersuchungsergebnis von CHURCHILL, 1977 (26): Man drosselte den Blutfluß einer Niere, um die kontralaterale an Renin zu verarmen; trotzdem entwickelten im Tierexperiment beide Nieren gleichermaßen ein ANV. Auch THIEL, der anfangs die protektive Wirkung einer chronischen Kochsalzbelastung auf die Entwicklung des ANV auf Reninverarmung der Nieren zurückführte (31, 162), konnte 1976 zeigen, daß eine Erhöhung des Urinflusses durch Saluretika den gleichen Effekt zeigt und Renin-unabhängig ist (163). Ähnliches zeigten bereits 1962 BASLOV und JORGENSEN durch Infusionstherapie mit Ringer-Lösung (12).

Heute wird dem Thurau-Mechanismus zwar eine wichtige Rolle bei der renalen Autoregulation zugesprochen (135), aber eine Beteiligung bei der Entstehung des ANV wird verneint (55).
Ein anderer Diskussionspunkt ist die Vorstellung, daß durch die Eröffnung von Shunts zwischen Vas afferens und Vas efferens der Glomeruli -und auch von intraglomerulären Shunts in Gefäßpolnähe- die Perfusion der Glomerulumschlingen verhindert wird (69, 170).

Mitte der siebziger Jahre kam ein neuer Aspekt auf, als gezeigt wurde, daß auch vasoaktive Stoffe wie Noradrenalin (7), PG E_2 (120), L-Thyrosin (157), Histamin, Serotonin, Bradikinin und Kallikrein (29, 37, 101) einen Einfluß auf die renale Hämodynamik und somit auf die Entstehung des ANV haben.

1.3.1b. Niere und Prostaglandine

Seit fast 50 Jahren ist die Stoffklasse der Prostaglandine bekannt (38). Erst 1967 gelang der Nachweis, daß auch die Niere Prostaglandine produziert (84).
Sie sind langkettige, ungesättigte zyklische Fettsäuren, die -wie in nahezu allen Körpergeweben- aus ihrer biologisch wichtigsten Vorstufe, der Arachidonsäure, gebildet werden (86):

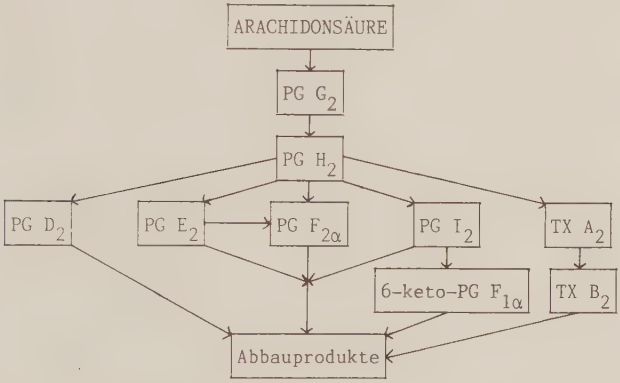


Abb. 1: Das Prostaglandinsystem
Ausführliche Darstellung bei SMITH (149) und LEVENSON (86)

Die Prostaglandine der Säugetierniere beeinflussen direkt oder über die Wirkung auf andere Hormonsysteme die Regulation der renalen Perfusion, der glomerulären Filtration und der Exkretion von Wasser und Elektrolyten (86).
Am anaesthesierten Hund und Kaninchen vermindern Prostaglandin (PG) E_2-, D_2- und I_2-Infusionen den renalen Gefäßwiderstand (RVR) und erhöhen den RBF. PG $F_{2\alpha}$ und 6-keto-PG $F_{1\alpha}$ zeigen keinen oder nur geringen Effekt (39, 48, 49, 58, 68, 99, 156). An der Ratte wirkt PG D_2 vasokonstriktorisch. Es wurden auch vasokonstriktorische Wirkungen von PG E_2 und PG I_2 beschrieben (9, 35, 50, 99, 137), aber diese beruhen auf einer gleichzeitigen (gegensinnigen) Aktivierung

des Renin-Angiotensin-Systems (RAS)(36, 136). Bei Antagonisierung der durch Angiotensin II (AT II) hervorgerufenen Vasokonstriktion überwiegt wieder die Vasodilatation (137).
1976 wurde das Prostacyklin (PG I_2) entdeckt (19, 75, 107). Es unterscheidet sich von den anderen Prostaglandinen, daß es nicht in einer einzigen Lungenpassage fast vollständig abgebaut wird (17, 173). Eine direkte Wechselwirkung mit dem RAS wird dem PG I_2 zugeschrieben (48, 123, 180). Auch wurde -ähnlich den anderen Prostaglandinen- eine cytoprotektive Aktivität beobachtet (171). Diese wurde am häufigsten experimentell am Magenulkus der Ratte untersucht (179).

Die meisten dieser Erkenntnisse wurden experimentell -überwiegend durch PG-Infusion- gewonnen. Allerdings sind viele der beschriebenen Wirkungen nicht physiologisch, denn Prostaglandine kommen endogen nicht in diesen systemischen Konzentrationen vor und wirken nur lokal. Auch zeigte sich, daß im Versuch am nicht narkotisierten Tier die Gabe von PG-Synthesehemmstoffen keinerlei Wirkung hervorruft (16, 32, 161).
Dies führte zu dem Konzept, daß die Regulation der renalen Perfusion und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter physiologischen Bedingungen weitgehend PG-unabhängig sind, aber unter "Streß" (pathologischen Bedingungen) die PG-Synthese ansteigt und protektiv wirkt (47, 72).
SCHNERMANN zeigte 1984, daß die Prostaglandine auch physiologischer Weise neben dem RAS und dem Thurau-Mechanismus an der renalen Autoregulation beteiligt sind (135).
Dies läßt den Schluß zu, daß beim ANV die Balance der vasokonstriktorischen (z.B. Renin) und vasodilatatorischen (z.B. PG) Faktoren gestört ist (111).

1.3.2. Verminderte glomeruläre Permeabilität beim ANV

Eine andere Hypothese zur Erklärung der mangelnden Filtrationsfähigkeit der Niere beim ANV ist die der herabgesetzten Permeabilität der Glomerulusmembran. Eine Reihe von Untersuchungen zeigt eine signifikante Abnahme der hydraulischen Leitfähigkeit der Glomerulusmembran (repräsentiert durch die Verringerung des Ultrafiltrationskoeffizienten K_F)(13, 15, 65, 66, 132).
Als morphologisches Substrat müßten dann Veränderungen der Zellstruktur der Glomeruli nachweisbar sein. COX et al. fanden Veränderungen der Podozyten im Noradrenalin-induzierten experimentellen ANV (28). STEIN fand ähnliche, aber weniger ausgeprägte Zellschäden im Uranyl-Modell (153). Andere Untersucher wie BAEHLER konnten trotz gesunkenem K_F keine ausreichenden anatomischen Veränderungen finden (8).
HORNYCH und RICHET zeigten, daß die Abnahme des K_F auch funktionell bedingt sein kann (70): AT II bewirkt eine Vasokonstriktion der glomerulären Kapillaren. SRAER postulierte einen spezifischen AT II-Rezeptor im Glomerulum (152). So sind -diesen Überlegungen folgend- dann wieder vaskuläre Mechanismen für die herabgesetzte hydraulische Leitfähigkeit mit resultierender Filtrationsunfähigkeit der Niere beim ANV verantwortlich.

1.3.3. Rückresorption des Filtrates als Faktor des ANV

Bereits vor 50 Jahren glaubte RICHARDS auf Grund einer Untersuchung des toxischen Nierenversagens am Frosch, daß die Oligurie auf eine unselektionierte Rückdiffusion durch ein zerstörtes Tubulusepithel zurückzuführen sei (127). STEINHAUSEN, ARENDSHORST und DONOHOE bestätigten das (6, 33, 155).
Diese Erscheinung ist jedoch besonders im Frühstadium des ANV nicht obligatorisch (109, 116). Erst bei schweren Tubulusschäden, am häufigsten nach Applikation von tubulotoxischen Substanzen, kommt es zur verstärkten Rückresorption auch von hochmolekularen Stoffen (10, 15, 73, 114, 153, 155).

1.3.4. Tubulusobstruktion beim ANV

Die Verstopfung der Tubuli durch Chromoproteinzylinder oder Verlegung durch erhöhten intrarenalen Druck (Nierenglaukom) wurden längere Zeit als wahrscheinliche (Mit-)Ursache des ANV angesehen. Verschiedene Beobachter fanden in der Frühphase des ANV einen erhöhten intratubulären Druck, der nur durch Tubulusobstruktion erklärbar war (6, 20, 41, 159, 160). Diese ließ sich dann auch durch Mikropunktion oder histologische Untersuchung nachweisen (27, 33, 34, 98, 151, 159).

Die häufig auch beim zirkulatorischen ANV des Menschen nachweisbaren Zylinder können aber nicht allein für die Erkrankung verantwortlich gemacht werden: Bei Anstieg des intratubulären Druckes (zu Beginn der polyurischen Phase) werden sie aus den Tubuli ausgeschwemmt, ohne daß sich die GFR umgehend normalisiert (143).
Es konnte allerdings auch nach Ausschwemmung der Zylinder durch forcierte Diurese eine Verbesserung der GFR gefunden werden (41).
So wurde die protektive Wirkung von Mannitol, Furosemid und gesteigerte Diurese durch verstärktes Flüssigkeitsangebot erklärt (14, 76, 88).

1979 rückte die Hypothese der Obstruktion mehr in den Vordergrund (164); die Verlegung der Tubuli wurde auf verschiedene Faktoren zurückgeführt: Obstruktion des Tubuluslumens durch Zylinder, Schwellung der Tubuluszellen, Schwellung des Interstitiums und Kompression der Henleschleife durch dilatierte Markkapillaren. Der im Verlauf des ANV einsetzende Druckabfall in den Tubuli wurde durch einen tubuloarteriellen Feedback erklärt; ARENDSHORST wies nach, daß Tubulusobstruktion zu einer Konstriktion des Vas afferens mit konsekutivem Abfall des intratubulären Druckes führt (5).
So sind auch hier wieder vaskuläre Faktoren mitbeteiligt. In diversen Untersuchungen spielte Tubulusobstruktion überhaupt keine Rolle (15, 102, 113, 153).

1.3.5. Zusammenfassung der bisherigen Erkenntnisse zur Genese des ANV

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es sich bei der Pathogenese des ANV sicherlich um ein multifaktorielles Ursachengefüge handelt (143). Das ANV kann hämodynamisch oder toxisch ausgelöst werden. Viele Erkenntnisse stammen aus tierexperimentellen Arbeiten. Welcher Mechanismus in der jeweiligen experimentellen Untersuchung einen entscheidenden Faktor darstellt, hängt unter anderem auch von dem gewählten Modell ab (143, 183).

1.4. Die tierexperimentellen Modelle des ANV

Es gibt fünf gängige tierexperimentelle Modelle. In drei Modellen wird das ANV zirkulatorisch ausgelöst:

a) durch temporäres Abklemmen der Nierenarterie,

b) durch intramuskuläre Gabe von Glycerol,

c) durch intrarenale Infusion von Noradrenalin.

In zwei Modellen erfolgt die ANV-Auslösung durch Applikation nephrotoxischer Substanzen:

d) Uranylnitrat,

e) Quecksilberchlorid.

Die folgende Tabelle zeigt die Stellung der einzelnen Mechanismen der Pathogenese des ANV in dem jeweiligen Modell:

	Modell	RBF		Tubulus-	Rück-	vermind. glomerul.
		Beginn	Verlauf	obstruktion	diffusion	Permeabilität
Zirk.:	Nierenart.klemmung	↓	(↓)	+	+	−[1]
	Glycerol	↓	(↓)	±	?	?
	Noradrenalin	↓	(↓)	+	?	+[2]
Tox.:	Uranylnitrat	↓↔↑	↔	−	+	+
	Quecksilberchlorid	↓	↔↑	+	+	+[2]

↑ vergrößert; ↔ unverändert; ↓ vermindert; (↓) vermindert, kann aber später durch Infusionstherapie normalisiert werden, aber ohne Verbesserung der GFR;
[1]) nur bei inkompletter Klemmung untersucht; [2]) nur indirekt bewiesen.

Tab. 1: Pathomechanismen in den Modellen des ANV; modifiziert nach STEIN, 1978 (154)

2. Aufgabenstellung dieser Untersuchung

Bei der Pathogenese des hämodynamisch ausgelösten ANV spielen vaskuläre Faktoren zweifelsfrei eine wichtige Rolle. Die renale Autoregulation wird durch die Balance der vasokonstriktorischen Faktoren (z.B. Renin-Angiotensin-System) und der vasodilatatorischen Faktoren (z.B. Prostaglandinsystem) aufrecht erhalten. Im ANV ist dieses Gleichgewicht gestört.

2.1. Nierenfunktion und Narkose

Die meisten tierexperimentellen In vivo-Untersuchungen des ANV sind an narkotisierten Tieren durchgeführt worden (z.B.: 25, 48, 63, 68, 128, 183).
Das hat zur Folge, daß die Einflüsse der Narkose mit in das Untersuchungsergebnis eingehen:

a) erhöhter RVR (186),
b) verminderter RBF (175),
c) gesteigerte Plasma-Reninaktivität (PRA) (85) und
d) vermehrte PG-Synthese (133).

Diese Effekte sind bei allen gebräuchlichen Narkoseverfahren qualitativ ähnlich, nur die quantitative Ausprägung kann -auch in Abhängigkeit von der Narkosetiefe- variieren (30, 121).
Außerdem hat die den Versuchen am narkotisierten Tier in der Regel vorausgehende chirurgische Vorbereitung, oft sogar schon eine leichte mechanische Irritation, eine Steigerung der Renin- b.z.w. der PG-Freisetzung zur Folge (97, 124, 134, 161).
Zusätzlich wird durch die Anaesthesie die zeitliche Ausdehnung der Beobachtung und Messung in Grenzen gehalten.
Um diese Narkoseeinflüsse auszuschalten wurden in der vorliegenden Arbeit alle Untersuchungen am wachen Tier durchgeführt.

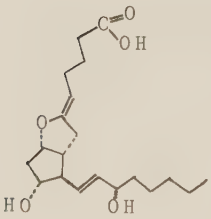
2.2. Voruntersuchungen der Nierenfunktion

In vorangegangenen Untersuchungen von Angehörigen derselben Arbeitsgruppe wurden Dosis-Wirkungsbeziehungen der Prostaglandine beschrieben und der Einfluß auf die renale Hämodynamik nachgewiesen:
Prostaglandine steigern die renale Perfusion. Außerdem wurde der Effekt einer chronischen Kochsalzbelastung überprüft; durch kochsalzreiche Diät wird die Reninbasissekretion gesenkt. Auch konnte eine protektive Wirkung von exogenem PG E_2 beim ANV auf die Nierenfunktion gezeigt werden (57, 83, 140).
Auf diese Erfahrungen wurde zurückgegriffen. Um die Einflüsse des RAS möglichst gering zu halten, wurden die Versuchstiere salzreich ernährt.

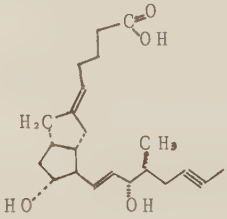
2.3. Prostaglandine und Nierenfunktion

Die Untersuchungen der Effekte der Prostaglandine auf die Nierenfunktion beschränken sich meist auf die "gesunde" Niere, indem die zu untersuchende Substanz entweder exogen zugeführt wird, oder ihre endogene Bildung durch Syntheseinhibitoren verhindert wird (z.B.: 3, 25, 63, 87, 169, 176, 181).
In der Arbeit von SZCZEKLIK et al. wurde unter anderem gezeigt, daß die Applikation von PG I_2 beim Menschen, im Gegensatz zu anderen Prostaglandinen, ohne kritische Nebenwirkungen -wie z.B. abdominelle Krämpfe- möglich ist (158).
HILL zeigte 1979 an anaesthesierten Hunden, daß Infusion von PG I_2 in die Arteria renalis in Dosen von 30 - 300ng/min den RVR reduziert, den RBF steigert und den systemischen mittleren arteriellen Blutdruck (MABD) unverändert läßt (68).
Wegen der chemischen Instabilität des PG I_2 (171) wurde in der vorliegenden Untersuchung das stabile Analog-Derivat ZK 36 374 (Fa. SCHERING) verwendet. Die Vergleichbarkeit von ZK 36 374 mit PG I_2 ist durch Studien von CASALS-STENZEL und RUMPF ausreichend belegt (22, 23, 130).
ZK 36 374 hat eine biphasische Abnahme der Plasmakonzentration mit Halbwertzeiten von fünf Minuten und drei Stunden (79).

In der Studie von RUMPF wurde 1980 an anaesthesierten Hunden bei einer Dosis von 50 $ng \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ des ZK 36 374 eine signifikante Steigerung des RBF gefunden, der MABD nahm ab; die Infusion erfolgte in die Arteria renalis (130).
In eigenen Pilotstudien am wachen Hund konnte gezeigt werden, daß eine intraaortale Dauerinfusion von ZK 36 374 in der gleichen Dosis (von 50 $ng \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$) den RBF signifikant steigert, eine massive Hypotension jedoch nicht eintritt.
Deshalb wurde in dieser Arbeit über das ANV die oben genannte Dosierung des Prostacyklin-Analogons ZK 36 374 gewählt.



Prostacyklin



ZK 36 374

Abb. 2: Chemische Struktur von PG I_2 und ZK 36 374 (23)

2.4. Zielsetzung dieser Untersuchung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Effekt von ZK 36 374 auf die renale Hämodynamik und glomeruläre Filtration beim akuten postischämischen Nierenversagen am wachen, chronisch instrumentierten Hund über den Zeitraum von sieben Tagen zu untersuchen.
Es soll gezeigt werden, ob die exogene Zufuhr von ZK 36 374 beim ANV

a) den RVR reduziert,
b) den RBF steigert,
c) die GFR verbessert und somit
d) einen therapeutischen Ansatz zur Behandlung des ANV darstellt.

II. Material und Methode

1. Tierhaltung und Diät

Es wurden ca. ein Jahr alte Beagle-Hündinnen verwendet. Diese Hunde wurden von einer Versuchstierzuchtanstalt[1] geliefert; ihr Körpergewicht betrug 11-13 kg. Es erfolgten regelmäßige tierärztliche Kontrollen auf einwandfreien Gesundheitszustand.
Täglich wurde mit diesen sehr lernfreudigen Tieren das ruhige Liegen auf dem Meßplatz geübt; dabei wurden sie auch an den Menschen und die Laboratoriumsathmosphäre gewöhnt. Für die Zeit der Versuche kamen die Hunde in Stoffwechselkäfige, bei denen Kot und Urin durch einen Rost in getrennte Sammelbehälter zur exakten Bilanzierung fallen. Hierdurch war auch größtmögliche Sauberkeit gewährleistet.
Ab dem siebenten Tag vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere salzreiche Diät: 80g rohes Pferdehackfleisch + 750g gekochten ungeschälten Reis ($\hat{=}$ 250g Trockenreis + 500ml Wasser) und 800ml Wasser mit 13g Kochsalz pro Tag ($\hat{=}$ 14-20 mMol $Na^{+} \cdot kg^{-1} \cdot die^{-1}$).

2. Operatives Vorgehen

Die Vorbereitung der Hunde per operationem erfolgte zweizeitig: Nach rechtsseitiger Nephrektomie wurden 6-8 Wochen später die Meßfühler (s. Abschnitt 2.3.) linksseitig implantiert. Die Operationen erfolgten wegen der angestrebten langen Verweildauer der Implantate unter streng aseptischen Bedingungen.

2.1. Narkose

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Methohexital-Natrium (7-10 mg/kg) iv.. Danach wurden die Tiere zügig endotracheal intubiert (Woodbridge Tubus, 32-36 Ch) und kontrolliert beatmet. Zur Narkoseaufrechterhaltung wurde die übliche Inhalationsnarkosetechnik angewendet (O_2:N_2O = 1:2; 0,8-1 % Halothan; Atemminutenvolumen 400ml/kg; Atemfrequenz ca. 16/min; Narkosegerät Tiberius (Fa. DRAEGER) mit Pulmomat).

---

[1] Tierfarm ERKRATH, 6451 Rodenbach

2.2. Nephrektomie

Der Retroperitonealraum wurde nach Flankenschnitt schichtweise eröffnet. Dann wurde die Niere vorluxiert und Arterie, Vene und Ureter dargestellt. Diese wurden ligiert und dann durchtrennt. Anschließend wurde die Niere aus ihrer Kapsel digital freipräpariert und entfernt. Zum Schluß erfolgte ein schichtweiser Wundverschluß.

(Operationsdauer ca. 20-30 Minuten.)

2.3. Instrumentierung

Nach Freilegung der Niere durch üblichen Flankenschnitt wurde die gesamte Arteria renalis dargestellt und freipräpariert. Der elektromagnetische Blutströmungsaufnehmer (Typ B, "non occlusiv", Fa. HELLIGE) wurde aortennah implantiert. Distal desselben erfolgte die Implantation des "O-Cuffs" (aufblasbare Plastikmanschette zur späteren Occlusion der Arteria renalis [1]). Die Kabel wurden subkutan verlegt und am Rücken zwischen den Scapulae ausgeleitet. Anschließend wurde die Wunde verschlossen und das Tier umgelagert.
Nach Arteriae Sectio und distaler Ligatur wurde ein Polyurethankatheter in die Arteria femoralis sinistra eingeführt. Die Katheterspitze wurde in die Aorta bis wenige cm proximal des Abganges der A. renalis vorgeschoben; die Kontrolle der richtigen Katheterlage erfolgte in der Regel nach Versuchsabschluß per Sectio, in Ausnahmefällen auch durch Röntgenkontrastdarstellung. Schließlich wurde der Katheter sorgfältig fixiert, subkutan verlegt und auch caudal des Nackenansatzes ausgeleitet. Zum Schluß wurde die Haut genäht.

(Operationsdauer 60-90 Minuten.)

2.4. Wundversorgung und Katheterpflege

Die Kabelstecker der Implantate wurden mit Kompressen gepolstert und durch einen elastischen Schlauchverband (Tubigrip) gesichert. Darüber trugen die Hunde Schutzwesten aus Leinen [2].

---

[1] hergestellt: Inst. f. Exp. Anaesthesie d. Klin. Charlottenburg d. FUB, Leiter: Prof. Dr. H. W. Reinhardt

[2] hergestellt: Nähstube des Klinikums Steglitz der FUB

Abb. 3 (oben): Operationssitus (Foto: H. ... Stanke, 1983)

Abb. 4 (unten): Anordnung der Implantate
Der Ausschnitt zeigt die Lage der Implantate an der A. renalis, hinten die Aorta

[1])Aortenkatheter [2])Blutströmungsaufnehmer [3])O-Cuff

Die Verbände wurden täglich gewechselt. Dabei wurden auch die Austrittsstellen der Implantate, die Körpertemperatur, die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht zum Ausschluß einer Infektion kontrolliert.
Außerdem wurde der Aortenkatheter -nach Aspiration von Blut- mit Heparin (1000 I.E./ml 0,9%ige NaCl-Lösung) zur Erhaltung seiner Rückläufigkeit aufgefüllt. Die Heparinmenge war so bemessen, daß eine systemische Gabe weitestgehend vermieden wurde.

3. Meßtechnik

Für diese Untersuchung wurden folgende Parameter ermittelt:

1) der mittlere renale Blutfluß (RBF),
2) der systemische mittlere, arterielle Blutdruck (MABD),
3) der renale Gefäßwiderstand (RVR),
4) die Herzfrequenz (HF),
5) die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und
6) die Plasma-Reninaktivität (PRA).

Die Bestimmung von RBF, MABD und HF erfolgte via implantierte Meßfühler mit einer Meßapparatur (s. Abschnitte 3.1. und 3.2.).
Die Werte wurden zweifach registriert, und zwar

a) direkt, also als dynamische Kurve von einem Mehrkanalschreiber (Fa. SCHWARZER) aufgezeichnet,
b) durch einen Analog-Digital-Wandler mit Zeitgeber (Fa. HELLIGE) alle 30 Sekunden abgerufen und von einem TELETYPE-Fernschreiber ausgedruckt und auf Lochstreifen gespeichert.

Einen Überblick über die Meßanordnung gibt das umseitige Blockschaltbild (Abb. 5).

Der RVR wurde rechnerisch ermittelt.
Die GFR und die PRA wurden mit laborchemischen Methoden bestimmt.

(S. Abschnitte 3.3-5.)

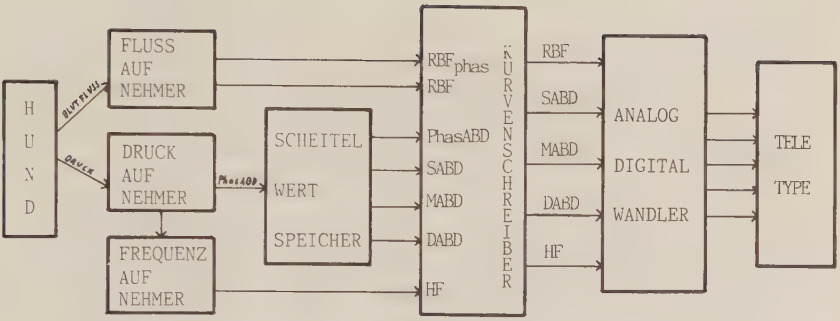


Abb. 5: Schematische Darstellung der Meßanordnung

RBF_{phas} = direkter renaler Blutfluß; PhasABD = direkter arterieller Blutdruck
SABD = systolischer arterieller Blutdruck; DABD = diastolischer art. Blutdruck

3.1. RBF

Der implantierte Blutströmungsaufnehmer erzeugte ein elektromagnetisches Feld zwischen zwei Polen an der Arteria renalis. Dieses Feld wurde durch das vorbeifließende Blut verändert, was zu einer Potentialänderung führte. Diese wurde an das angeschlossene Blutströmungsmeßgerät (Recomed, Fa. HELLIGE) weitergegeben. Das Meßgerät errechnete aus dem phasischen RBF den (mittleren) RBF.

3.2. MABD und HF

Der Aortenkatheter wurde mit einem STATHAM-Druckaufnehmer (Typ P23 DB) verbunden. Dieser war an einen Scheitelwertspeicher (HELLIGE Recomed) angeschlossen, der von dem phasischen Druck die Scheitelwerte -SABD und DABD- registrierte und aus diesen den MABD errechnete.

Die pulssynchrone Änderung des PhasABD wurde als Ausgangssignal an den Herzfrequenzmesser (HELLIGE Recomed) weitergegeben. Der errechnete so die HF.

3.3. RVR

Der renale Gefäßwiderstand wurde in PRU (= peripheral resistance units) berechnet (90):

$$\frac{\text{MABD (mmHg)}}{\text{RBF (ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{)}} = \text{RVR (mmHg}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min)} .$$

3.4. GFR

Die Messung der GFR erfolgte mit der etablierten Methode der ^{51}Chrom-EDTA-Clearence, beschrieben von HALL et al. (60): Im Prinzip wird nach Bolusgabe der radioaktiv markierten Substanz die Abklingrate im Plasma über 200 Minuten gemessen.
Dazu wurden nach 1, 2, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 160 und 200 Minuten Blutproben entnommen. Die Proben wurden zentrifugiert und jeweils 1ml Plasma zur Szintillationszählung (PACKARD γ-Counter) abpipettiert. Durch zwei vor Injektion des ^{51}Cr-EDTA entnommene Zählproben wurde der sogenannte (radioaktive) "background" definiert. Die Berechnung der GFR aus der Zählrate erfolgte mittels eines Fortran-Programmes auf einem IBM-1800-Computer.

3.5. Plasma-Reninaktivität

Die Bestimmung der PRA erfolgte nach der Methode von HABER et al. (59) in der von OELKERS abgewandelten Form (112) [1].
Standards, markiertes Antigen und Antikörper wurden dem Angiotensin I-Kit der Fa. NEW ENGLAND NUCLEAR entnommen. Die Blutproben wurden in EDTA-Röhrchen (1mg/ml) abgefüllt und sofort auf Eis gelegt. Das Plasma wurde in der Kühlzentrifuge abgetrennt, eingefroren und bis zur Bestimmung bei -20°C gelagert. Die Auszählung der Proben erfolgte in einem PACKARD-γ-Szintillationszähler. Die Berechnung wurde mit einem speziellen Programm ("spline-function") auf einem IBM 1800 Computer durchgeführt.

---

[1] In Zusammenarbeit mit dem Labor Prof. Oelkers, Klin. Steglitz, FUB

4. Versuchsdurchführung

4.1. Versuchsplan

Eine Woche nach Implantation der Instrumente wurden die Ausgangswerte der Tiere gemessen (RBF, MABD, RVR, HF, GFR, PRA).
Am folgenden Tag wurde den Hunden durch temporäres Abklemmen (180 min) der Arteria renalis ein experimentelles ANV gesetzt. Anschließend erhielt Gruppe A (n=5 Hunde) eine Dauerinfusion mittels tragbarer Insulinpumpe (Fa. MUIRHEAD, England) des PG I_2-Analogons ZK 36 374 in der Dosierung von 50 $ng \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$. Die Pumpe wurde in einer Tasche des Schutzkittels auf dem Rücken der Hunde getragen.
Die Kontrollgruppe B (n=5) erhielt eine volumengleiche Dauerinfusion von 0,9 %iger Kochsalzlösung.
Die Infusionsperiode betrug sieben Tage.
Am ersten, dritten und siebenten Tag nach Ischämie (n.I.) wurden die genannten Parameter erneut bestimmt. Die Messungen erfolgten immer zur gleichen Tageszeit, um Einwirkungen einer eventuellen circadianen Schwankung der zu bestimmenden Größen zu vermeiden.
Gleichzeitig wurde von L. PREUSCHOFF eine Untersuchung der renalen Exkretion beim ANV unter Einfluß von PG I_2 durchgeführt (126).

4.2. Eichung der Geräte und Messung

Zuerst wurde für die Bestimmung der PRA und der "0-Werte" (background) für die GFR-Messung Blut entnommen. Dann wurde die Eichung der Meßapparatur überprüft:
Bei den ab Werk geeichten Blutströmungsaufnehmern wurde lediglich der vorgeschriebene Verstärkungsfaktor am Gerät eingestellt; außerdem wurde vor Beginn einer jeden Versuchsserie die automatische Nullpunkteinstellung durch kurzfristige Occlusion der Nierenarterie mit Hilfe des O-Cuffs kontrolliert.
Die Eichung des Druckaufnehmers erfolgte bei Umgebungsdruck und bei 100 mmHg mittels eines mechanischen Druckapparates nach GAUER.
Für die Frequenzmessung war keine besondere Eichung erforderlich.
Anschließend wurden die Meßfühler an die Meßverstärker angeschlossen.

Nach einer Eingewöhnungsphase für die Hunde von ca. zwanzig Minuten begann dann die Messung mit der Injektion des ^{51}Cr-EDTA für die GFR-Bestimmung. Nach bereits beschriebenem Schema (Abschnitt 3.4.) wurden für diese weitere Blutproben entnommen.
Die Meßperiode dauerte 200 Minuten.
Aus den während dieser Zeit alle dreißig Sekunden durch den AD-Wandler abgerufenen Einzelwerten wurde schließlich durch Bildung des Arithmetischen Mittels der Meßwert für die Meßperiode gewonnen.

4.3. Ischämie

Durch Aufpumpen des O-Cuffs mit Kochsalzlösung wurde die Arteria renalis für exakt drei Stunden abgeklemmt.
Die Suffizienz der Klemmung wurde über den Flußmesser (Nullfluß) und durch das Sistieren der Urinproduktion während dieser Zeit mittels Katheterismus überprüft.

5. Auswertung und Statistik

Die Zuordnung der immer paarweise bestellten Hunde zu den zwei Gruppen erfolgte per Losentscheid.
Eine Medikamentengabe war generell ausgeschlossen. Bei Auftreten von Komplikationen wie Infektion, Thrombembolie der Nierenarterie unter dem O-Cuff o.ä. wurden die Ergebnisse der betreffenden Tiere nicht gewertet. So kamen von den sieben anfänglich in jeder Gruppe gemessenen Hunden jeweils nur fünf Tiere in die Auswertung.
Ein Hund aus der Kontrollgruppe mußte auf Grund seines schlechten Gesundheitszustandes (Urämie) am sechsten Tag nach Ischämie getötet werden. Deswegen besteht die Gruppe B am siebenten Tag n.I. nur aus vier Tieren.
Von den einzelnen Werten wurden für jede Gruppe der Median und der Range berechnet. Für die Parameter RBF, RVR und GFR wurde auch die prozentuale Abweichung gegenüber dem Ausgangswert betrachtet.

Für die Signifikanztestung wurde der U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY verwendet, beschrieben in SACHS, Angewandte Statistik, Springerverlag 1974 (131).

Der U-Wert wurde berechnet und die Signifikanz dreistufig (für $p \leq 0{,}05$ * ; $p \leq 0{,}01$ ** und $p \leq 0{,}005$ ***) aus der Tabelle von MILTON (105) entnommen.

Die Korrelation wurde durch den SPEARMAN'schen Rangkorrelationskoeffizienten bestimmt (beschrieben in SACHS, Angewandte Statistik, Springerverlag 1974 (131).

III. Ergebnisse[1)]

1. Normalwerte

An fünfundzwanzig gesunden Hunden wurden mit unserer Meßmethodik folgende Normalwerte erhoben:

	RBF	MABD	RVR	HF	GFR	PRA
$\bar{x}$	154	112	0,78	127	38	2,7
$\pm\sigma$	41	12	0,22	22	12	1,8
Einheit	$\frac{ml}{min}$	mmHg	$\frac{mmHg \cdot min}{ml}$	min^{-1}	$\frac{ml}{min}$	$\frac{ng\ At\ I}{ml \cdot h}$

Tab. 2: Normalwerte (n = 25)

[1)] Die Einzelergebnisse können dem Datenanhang entnommen werden

2. Renaler Blutfluß

In der Kontrollgruppe B war nach Induzieren des ANV die renale Perfusion (erwartungsgemäß) fast ausnahmslos stark vermindert (1. Tag nach Ischämie (n.I.) -27%, 3. Tag n.I. -42%, 7. Tag n.I. -29%), wogegen in der Gruppe A (ZK 36 374) eine Steigerung der renalen Durchblutung weit über das Ausgangsniveau (150 ml/min) hinaus zu verzeichnen war:
1. Tag n.I. +31%, 3. Tag n.I. +12%, 7. Tag n.I. +38%.

Die Gruppen unterschieden sich am 1. und 3. Tag n.I. signifikant (1. Tag n.I. $p \leq 0{,}005$, 3. Tag n.I. $p \leq 0{,}05$).

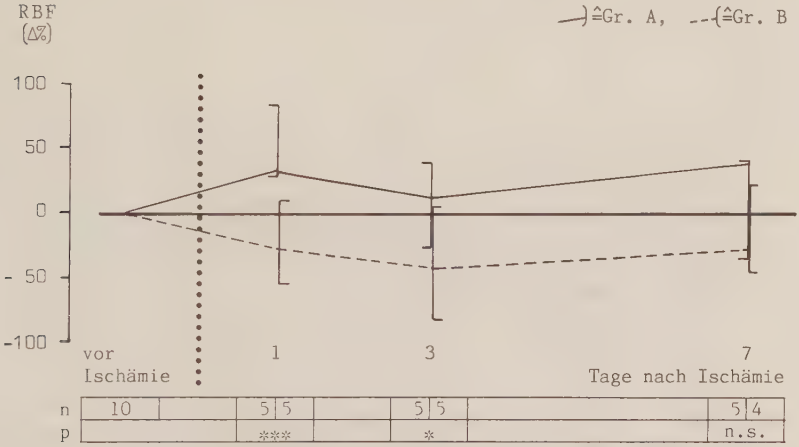


Abb. 6: Renaler Blutfluß (RBF), prozentuale Änderung, nach temporärer Nierenischämie
Infusion: Gruppe A ZK 36 374, Gruppe B NaCl
Darstellung von Median und Range, n = Anzahl der Hunde, p = Signifikanz

3. Mittlerer arterieller Blutdruck

Die systemischen arteriellen Mitteldrucke differierten prae- und postischämisch kaum. Zwischen beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied.

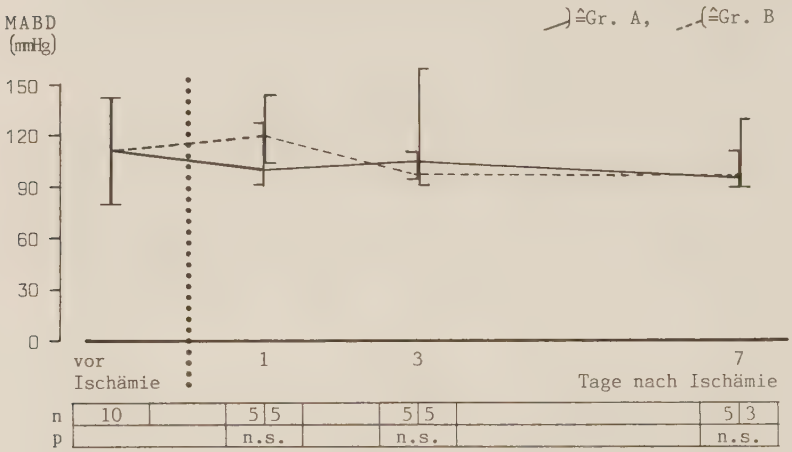


Abb. 7: Mittlerer arterieller Blutdruck (MABD) vor und nach temporärer Nierenischämie
Infusion: Gruppe A ZK 36 374, Gruppe B NaCl
Darstellung von Median und Range, n = Anzahl der Hunde, p = Signifikanz

4. Renaler Gefäßwiderstand

Abb. 8 zeigt die postischämischen Änderungen des renalen Gefäßwiderstandes:
In der Kontrollgruppe kam es zu einer massiven renalen Vasokonstriktion (Widerstandserhöhung am 3. Tag n.I. um mehr als 100%), während in der Gruppe A unter Infusion des PG I_2-Analogons der RVR sogar deutlich reduziert war; Ausgangswert 0,68mmHg•ml^{-1}•min, 1.Tag n.I. Gruppe A -31% gegenüber Gruppe B +85% ($p \leq 0{,}005$), 3. Tag n.I. -25% versus +101% ($p \leq 0{,}05$), 7. Tag n.I. -26% vs. +20%.

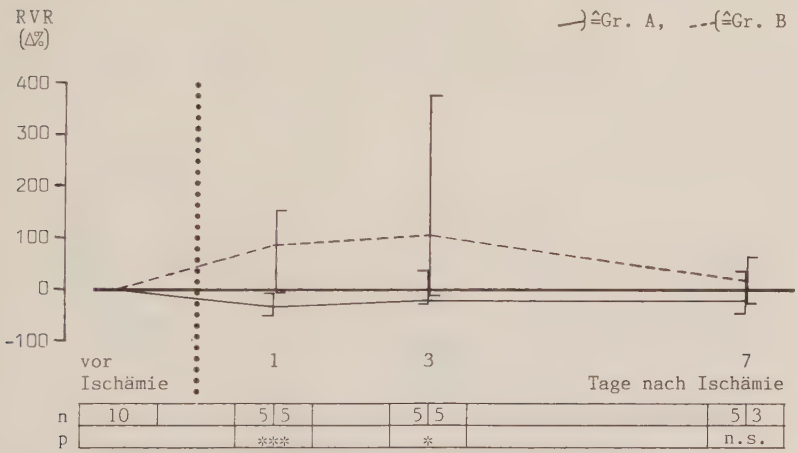


Abb. 8: Renaler Gefäßwiderstand (RVR), prozentuale Änderung, nach temporärer Niereni schämie
Infusion: Gruppe A ZK 36 374, Gruppe B NaCl
Darstellung von Median und Range, n = Anzahl der Hunde, p = Signifikanz

5. Herzfrequenz

Die mittlere HF der Gruppe A lag an allen Tagen n.I. über der der Vergleichsgruppe, am 1. und 3. Tag n.I. war die Differenz signifikant (1. Tag n.I. 148/min vs. 112/min, $p \leq 0{,}05$; 3.Tag n.I. 165/min vs. 120/min, $p \leq 0{,}05$; 7. Tag n.I. 151/min vs. 129/min).

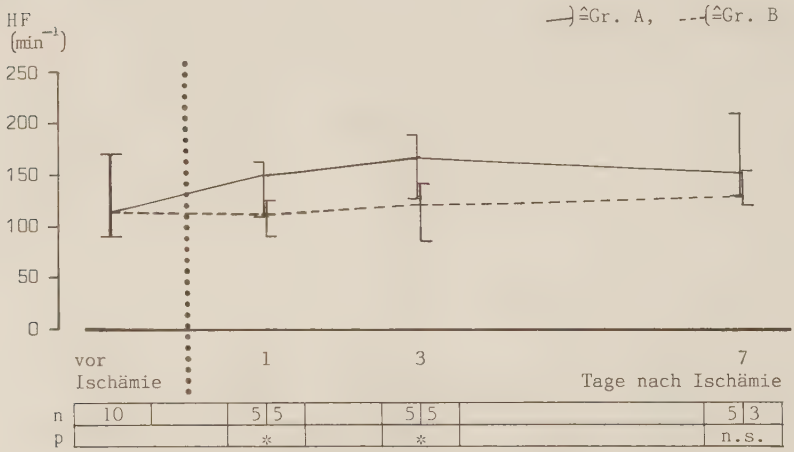


Abb. 9: Herzfrequenz (HF) vor und nach temporärer Nierenischämie
Infusion: Gruppe A ZK 36 374, Gruppe B NaCl
Darstellung von Median und Range, n = Anzahl der Hunde, p = Signifikanz

6. Glomeruläre Filtrationsrate

Die GFR war bei allen Tieren postischämisch deutlich eingeschränkt. Allerdings war diese Einschränkung bei den Hunden der Gruppe A immer erheblich geringer ausgeprägt: Ausgangswert 38ml/min (100%);
1. Tag n.I. Gr. A 13ml/min (-71%), Gr. B 6ml/min (-84%);
3. Tag n.I. Gr. A 16ml/min (-44%), Gr. B 11ml/min (-67%), p≦0,05;
7. Tag n.I. Gr. A 21ml/min (-33%), Gr. B 13ml/min (-73%), p≦0,05.

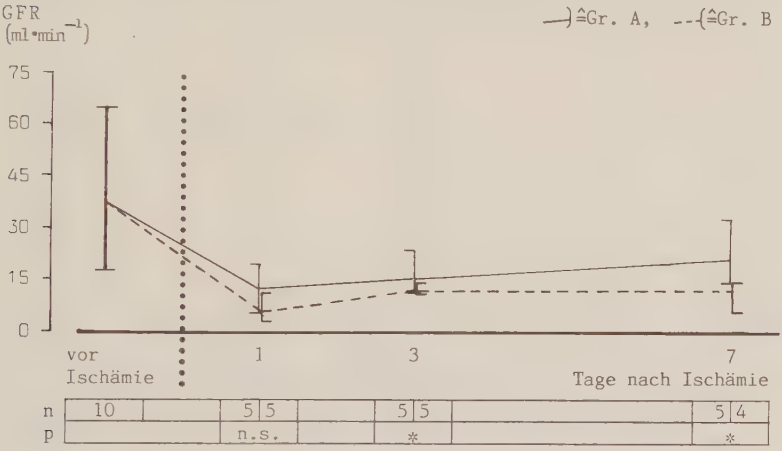


Abb. 10: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) vor und nach temporärer Nierenischämie
Infusion: Gruppe A ZK 36 374, Gruppe B NaCl
Darstellung von Median und Range, n = Anzahl der Hunde, p = Signifikanz

7. Plasma-Reninaktivität

Abb. 11 zeigt den Verlauf der PRA.

Nur am 7. Tag n.I. zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen: Die PRA der Gruppe A war mehr als doppelt so hoch wie die PRA der Gruppe B (3,9 ng AT $I \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$ vs. 1,4 ng AT $I \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$, $p \leq 0,05$).

Im übrigen blieb die PRA weitgehend unverändert. (Ausgangswert 2,0 ng AT $I \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$; 1. Tag n.I. 1,1 ng AT $I \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$ vs. 1,6 ng AT $I \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$; 3. Tag n.I. 2,7 ng AT $I \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$ vs. 3,4 ng AT $I \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$.)

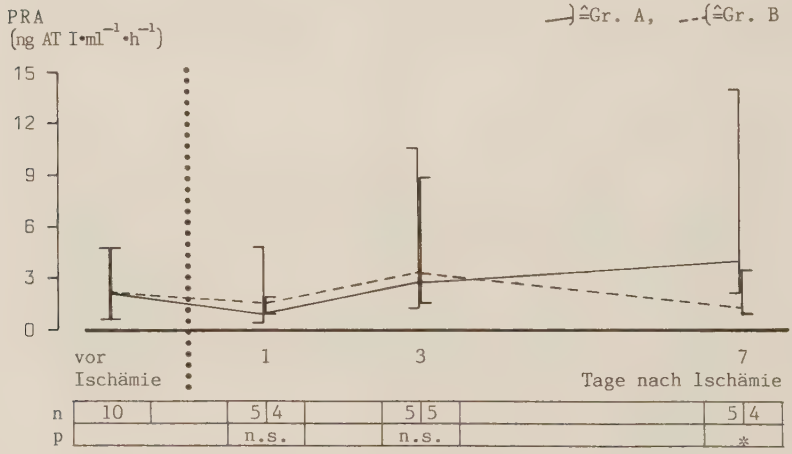


Abb. 11: Plasma-Reninaktivität (PRA) vor und nach temporärer Nierenischämie
Infusion: Gruppe A ZK 36 374, Gruppe B NaCl
Darstellung von Median und Range, n = Anzahl der Hunde, p = Signifikanz

8. Korrelation zwischen RBF und GFR

Nur vor Ischämie besteht eine positive Korrelation ($p \leq 0{,}05$) zwischen renaler Perfusion und glomerulärer Filtration: Je höher der RBF desto größer die GFR.

Bei den Tieren im ANV besteht statistisch kein Zusammenhang von Durchblutung und Filtrationsleistung der Niere.

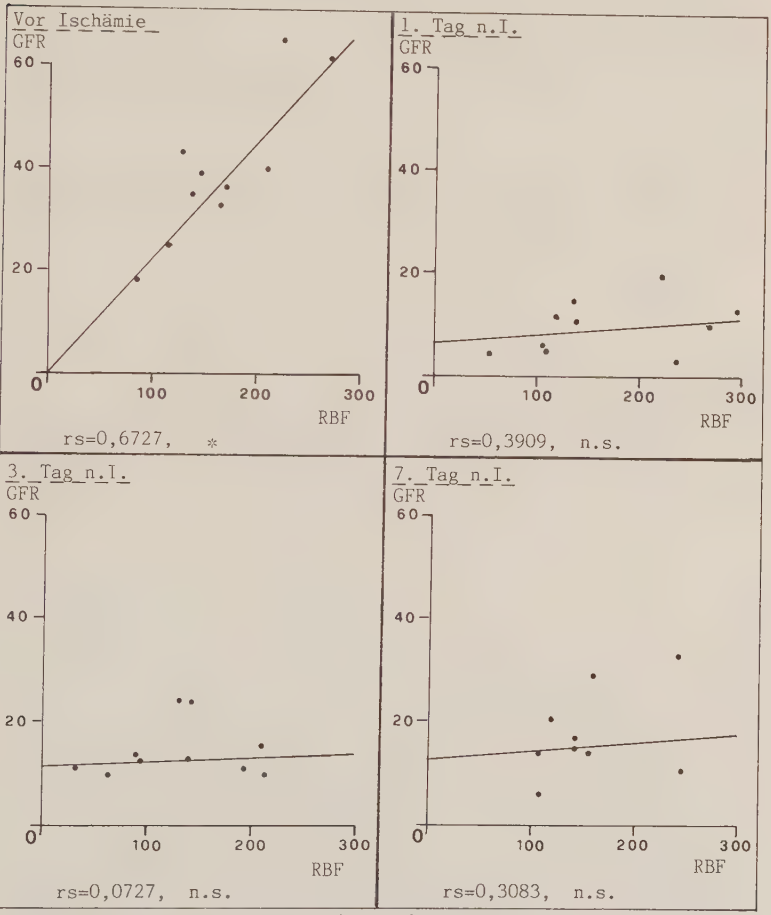


Abb. 12: Korrelation RBF/GFR, (ml/min), Schranke für rs $\hat{=}$ 0,6364

IV. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß des Prostacyklin-Analogons ZK 36 374 auf die renale Hämodynamik und glomeruläre Filtration beim ANV untersucht: Durch das PG I_2-Analogon konnte der RBF gesteigert werden. Die GFR-Einschränkung war geringer.

1. Ergebnisse anderer Untersucher

Eine Reihe von Autoren hat den Einfluß von Prostaglandinen auf das ANV untersucht. Sie verwendeten dabei verschiedene experimentelle Ansätze:

a. Exogene Zufuhr von Prostaglandinen (108, 172, 178),
b. die Beurteilung der Nierenfunktion nach Gabe von PG-Synthesehemmern (54, 108, 120, 135, 172),
c. Messung der renalen PG-Exkretion (117, 184),
d. Messung der intrarenalen PG-Konzentration (167).

Auch wegen der Verwendung unterschiedlicher (Tier-) experimenteller Modelle sind die Untersuchungsergebnisse schwer vergleichbar.
Alle diese Experimente wurden in Narkose durchgeführt; in keinem Falle wurden Prostaglandine erst nach der Auslösung des ANV infundiert; Langzeitinfusionen wurden auch nicht durchgeführt.

Als erste zeigten GERHARD und MULROW (54) verminderte renale PG A-Spiegel beim glycerolinduzierten ANV der Ratte.
HELD et al. (61) wiesen durch Autotransplantation renomedullären Gewebes -das reich an vasodepressorischen Lipiden ist- einen besseren Verlauf des ischämischen ANV am Kaninchen nach. Die PRA war im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich gemindert.
TORRES et al. (168) zeigten in Untersuchungen zum zirkulatorischen (Glycerol) und toxischen ($HgCl_2$) ANV eine erhöhte renale PG E_2-Synthese. Nach Gabe von Indomethacin fanden sich beim glycerol-induzierten ANV höhere Plasma-Kreatininspiegel, eine verminderte Urinausscheidung und ausgeprägtere histologische Läsionen als in der Kontrollgruppe. Beim nephrotoxischen ANV konnten diese Effekte nicht nachgewiesen werden. RBF und GFR wurden nicht gemessen.

PAPANICOLAOU (120) konnte beim glycerolinduzierten ANV der Ratte die protektive Wirkung einer NaCl-Infusion durch Gabe von Indomethacin aufheben. Dieser Effekt ließ sich durch anschließende Infusion von PG E_2 antagonisieren. Auch in dieser Arbeit fehlen die Angaben zur renalen Hämodynamik und Filtration.
MOSKOWITZ et al. (108) fanden beim Norepinephrin-Modell des Hundes nach Infusion von PG E_1 zwar eine Steigerung des RBF aber keinerlei Verbesserung der GFR. Allerdings erfolgte die PG-Infusion erst am fünften Tag nach Auslösung des ANV nach erneuten ausgedehnten chirurgischen Manipulationen.
CASEY et al. (24) zeigten nach PG E_1- und PG I_2-Infusion beim ischämischen ANV des Hundes deutlich weniger ausgeprägte histologische Läsionen. Nierenfunktionsuntersuchungen wurden nicht durchgeführt.
MANDAL et al. (100) berichteten nach PG E_2-Infusion beim norepinephrin-induzierten ANV des Hundes über eine geringere Einschränkung der GFR als bei der Kontrollgruppe. Allerdings wurde die Messung nur über einen Zeitraum von sechs Stunden durchgeführt.
MAUK et al. (104) untersuchten ebenfalls das Noradrenalin-Modell am Hund. Sie wiesen nach Infusion von PG E_2 eine signifikante Verbesserung der GFR nach; der RBF war nach 235 Minuten PG-Infusion über die Vergleichswerte hinaus erhöht. Die Infusion begann allerdings bereits 15 Minuten vor Applikation des Noradrenalins (über 40 Minuten).

Eine Übersicht über diese Ergebnisse gibt Tabelle 3.

2. Eigene Untersuchungsergebnisse

2.1. Einfluß auf die renale Hämodynamik

Prostaglandine sind insbesondere in Situationen erhöhter vasokonstriktorischer Aktivität an der Regulation der renalen Perfusion beteiligt (52). Das Versagen des Filtrationsapparates als Folge überschießender vasokonstriktorischer Aktivität und/oder auch defizitärer antagonistischer vasodilatatorischer Aktivität wird als ein Hauptmechanismus in der Pathogenese des ischämisch ausgelösten ANV angesehen (111). Eine Schlüsselrolle in der veränderten renalen Hämodynamik wurde häufig dem RAS -in dieser Arbeit durch Salzbelastung unterdrückt- zugesprochen.

Autor	Lit.nr.	Jahr	Spezies	Art des ANV	Narkose	Infusion	Dosis	Inf.dauer	Ergebnis
Torres et al.	167	74	Kaninchen u. Ratte	Glycerol u. $HgCl_2$	ja	%	%	%	PG E_2 im Nierengewebe nach Glycerol ↑, nach $HgCl_2$ ↑
Held, E.	81	74	Kaninchen	90 Min. Ischämie	?	medulläres Autotransplantat	%	%	Besserung des Verlaufes nach Autotransplantation
Moskowitz	108	75	Hund	Noradrenalin	ja	PG F_1	1,0 $\mu g \cdot min^{-1}$	1 Std.	RBF↑, E_{Na^+}↑, U_V↑, C_{Kreat}↔
Torres et al.	168	75	Kaninchen	Glycerol u. $HgCl_2$	ja	Indomethacin	24 $mg \cdot kg^{-1}$		Verschlechterung durch Indomethacin beim Glycerol-ANV
Papanicolaou et al.	120	75	Ratte	Glycerol	ja	PG E_2 u. Indomethacin	0,2 $\mu g \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ 8 $mg \cdot kg^{-1}$	24 Std. 24 Std.	Verschlechterung durch Indomethacin, Besserung d. PG E_2
Mauk et al.	104	77	Hund	Uranylnitrat Noradrenalin	ja	PG E_2	9 $\mu g \cdot min^{-1}$	0 bis 235 Min.	Besserung des Noradrenalin-ANV durch PG E_2, C_{Inulin} ↑
Uerb et al.	178	78	Ratte	Glycerol	ja	PG E_2	1,7 u. 3,4 $\mu mol/l$ in 50 $ml \cdot kg^{-1}$	24 Std.	Besserung des Verlaufes durch PG E_2, C_{Kreat} ↑
Casey et al.	24	80	Hund	60 Min. Ischämie	ja	PG E_1 PG I_2	1 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ 0,3 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	1 Std. 1 Std.	Besserer histologischer Befund unter PG E_1 u. PG I_2
Mandal et al.	100	82	Hund	Noradrenalin	ja	PG F_2	10 $\mu g \cdot min^{-1}$		Elektronenmikroskopisch besserer Befund, "Dark bodies"↓

Tab. 3: Übersicht der Ergebnisse anderer Autoren (Einfluß von Prostaglandinen auf das ANV)

Die renale Durchblutung war unter Langzeitinfusion des PG I_2-Analogons im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant gesteigert und gegenüber den Werten der Vorperiode meist erhöht (1. Tag n.I.: Gr. A +31% vs. Kontrollgr. B -27%, $p \leq 0{,}005$; 3. Tag n.I.: +12% vs. -42%, $p \leq 0{,}05$; 7. Tag n.I.: +38% vs. -29%).
Dieser Effekt kann bei im Prinzip unverändertem systemischen Blutdruck nur durch Veränderung des renalen Gefäßwiderstandes erklärt werden: ZK 36 374 führte zu einem deutlichen Abfall des RVR im Gegensatz zu einer massiven postischämischen Vasokonstriktion der Vergleichsgruppe (1. Tag n.I.: -31% vs. +85%, $p \leq 0{,}005$; 3. Tag n.I. -25% vs. +101%, $p \leq 0{,}05$; 7. Tag n.I.: -26% vs. +20%).

Die beiden Gruppen unterschieden sich im postischämischen Verlauf hinsichtlich der Plasma-Reninaktivität am ersten und dritten Tag n.I. nicht wesentlich voneinander; lediglich am siebenten Tag n.I. zeigte die Gr. A eine signifikant höhere PRA als die Gr. B (Ausgangswert: 2,0 ng AT $I \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$; 7. Tag n.I.: 3,9 vs. 1,4 ng AT $I \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$).
Dies kann auf eine Stimulation des vasokonstriktorischen Reninsystems durch exogene Zufuhr vasodilatatorischer Prostaglandine zurückgeführt werden (72, 107).
Das gleichsinnige Verhalten beider Gruppen hinsichtlich der PRA während des anfänglichen postischämischen Verlaufes und die nur geringe Änderung gegenüber den Werten der Vorperiode läßt eine maßgebliche Rolle dieses Systems im vorliegenden Modell (unter Salzbelastung) sehr unwahrscheinlich erscheinen.

Different zu diesen Befunden steht ein weiteres Ergebnis der Untersuchung von MAUK et al. (104): Die Infusion von PG E_2 vor und während der hämodynamischen Schädigung durch Noradrenalin führte ohne Aufhebung der durch Noradrenalin induzierten renalen Vasokonstriktion zu einer verbesserten Inulin-Clearence. (15 Min. PG E_2, dann 40 Min. PG E_2 + Noradrenalin, dann nach 180 Min. Messung.)
Am gleichen Modell erhoben PATAK et al. (122) ähnliche Befunde bezüglich der renalen Perfusion und Filtration. Die Autoren folgerten daraus, daß neben direkten hämodynamischen Effekten auch indirekte PG E_2-Wirkungen, wie die gesteigerte Exkretion von Soluten, ursächlich waren.

Mehrere Untersucher konnten zeigen, daß andere Vasodilatatoren beim ANV zwar zu einer Steigerung des RBF führen können, eine Verbesserung der Filtrationsleistung der Niere jedoch nicht erzielt wird (6, 28, 80, 819).

2.2. Einfluß auf die glomeruläre Filtrationsrate

Die glomeruläre Filtration wird nach renaler Ischämie zusätzlich zu den hämodynamischen Veränderungen durch den Abfall der hydraulischen Leitfähigkeit (ausgedrückt durch den verminderten Ultrafiltrationskoeffizienten K_F) der glomerulären Membran bestimmt. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten die Aufhebung der normalen Podozytenstruktur im ANV (100). WILLIAMS et al. (182, 183) zeigten in umfangreichen Untersuchungen des ischämischen Modells des ANV an Hunden eine Verminderung von K_F auf fast die Hälfte der Kontrollwerte. Dabei war in der ischämischen Niere die endotheliale Fenestrierung in Größe und Zahl deutlich verringert. Wegen der klar positiven Korrelation zwischen superfizialer SNGFR (Single Nephron-GFR) und Gesamt-GFR einerseits und dem korrespondierenden Abfall von K_F andererseits kann der gesenkten hydraulischen Leitfähigkeit der Glomerulusmembran eine wesentliche Rolle in der Unterhaltungsphase des ischämischen ANV des Hundes zugebilligt werden.

In dieser Untersuchung wurde unter exogener PG-Zufuhr eine deutlich geringere GFR-Reduktion im ANV nachgewiesen (1. Tag n.I.: 13 ml/min vs. 6 ml/min; 3. Tag n.I.: 16 vs. 11 ml/min, $p \leq 0{,}05$; 7. Tag n.I.: 21 vs. 13 ml/min, $p \leq 0{,}05$; Ausgangswert: 38 ml/min).

Es ist bekannt, daß Prostaglandine die Kapillarpermeabilität steigern (177). Die Untersuchungen der Arbeitsgruppe um BRENNER (74, 137) zeigten, daß der Ultrafiltrationskoeffizient -nach Blockade von AT II durch Saralasin- von PG E_2 und PG I_2 erhöht wird.
Durch den protektiven Effekt von exogenem Prostacyklin auf die GFR beim ANV in der vorliegenden Arbeit ist ein PG-sensitiver Mechanismus auf K_F nicht auszuschließen. Möglicherweise determiniert die Interaktion von Prostaglandinen und AT II auf die kontraktilen Elemente des Glomerulums auch die hydraulische Leitfähigkeit (138).

Die Klärung dieser Frage muß jedoch weiteren experimentellen Studien -die eine direkte Beurteilung der hydraulischen Leitfähigkeit erlauben- vorbehalten bleiben.

2.3. Weitere Wirkungsmechanismen

Nach temporärer Ischämie der Rattenleber kam es unter PG I_2-Infusion nur zu einer geringen Schädigung (144). Dies wurde histologisch durch den Nachweis einer Verminderung von "dark bodies" bestätigt. Die "dark bodies" entsprechen intrazellulären Calciumablagerungen als Ausdruck gestörter mitochondrialer Sauerstoffaufnahme in das Cytoplasma.
MANDAL et al. (100) konnten beim norepinephrininduzierten ANV des Hundes nach PG E_2-Infusion eine verringerte Anzahl von "dark bodies" nachweisen. Möglicherweise wirkt das PG-System über eine Hemmung von cAMP, das den sogenannten "Ca-Channel" in Zusammenarbeit mit ß-adrenergen Agonisten aktiviert.

Schließlich müssen nach den cytoprotektiven Effekten auch noch die antiaggregatorischen Eigenschaften des Prostacyklins beachtet werden. Ebenfalls als Ursache der persistierenden Vasokonstriktion beim ANV ist die Schwellung kapillärer Endothelzellen -als Ergebnis ischämischer Schädigung- in der Diskussion ("No reflow phänomen") (42). Diese glomerulären Endothelzellen sind zur PG I_2-Synthese befähigt. Somit ist für die Verhinderung von Thrombosen die Hemmung der Plättchenaggregation durch endothelial freigesetztes PG I_2 von Bedeutung (129).
Patienten mit Knochenmarktransplantation entwickeln unter Therapie mit Cyclosporin A gehäuft ein ANV (110). Man findet hier Thromben in den Glomerulumkapillaren sowie tubuläre Nekrosen. Bei diesen Patienten konnte ein Versagen der PG I_2-Synthese nachgewiesen werden. Neuere Untersuchungen von NEILD (110) vermuten die Subpression eines PG-stimulierenden Faktors durch Cyclosporin A als Ursache.

3. Zusammenfassung der Befunde

Zusammenfassend ergeben sich zahlreiche Hinweise für den Mechanismus der günstigen Beeinflussung des ischämischen Nierenversagens beim Hund durch exogene PG I_2-Zufuhr. Geht man davon aus, daß im vorliegenden Modell in erster Linie vaskuläre Faktoren für die Entstehung und den Verlauf des ANV ursächlich sind (renale Vasokonstriktion, Herabsetzung von K_F), so kann der protektive Einfluß durch den Antagonismus einer überschießenden Vasokonstriktion und/oder einer defizitären Vasodilatation erklärt werden (111).

Allerdings reicht das als alleiniger Wirkungsmechanismus sicher nicht aus; die bei gesunden Hunden signifikant positive Korrelation zwischen renaler Perfusion und glomerulärer Filtration ist im ANV aufgehoben. Ähnliche hämodynamische Effekte zeigen schließlich auch andere Vasodilatatoren -aber meist ohne eine Verbesserung der GFR- (80, 83, 122).
Darüber hinaus kommen hier jedoch eine Reihe weiterer typischer PG I_2-Effekte zur Geltung, deren protektive Wirksamkeit im vorliegenden Tiermodell angenommen werden kann:

Steigerung der Kapillarpermeabilität,
cytoprotektive Mechanismen,
antiaggregatorische Eigenschaften und schließlich auch
die Steigerung der renalen Exkretion von Wasser und Elektrolyten (126).

Dies läßt den Schluß zu, daß die Kombination dieser Eigenschaften den günstigeren Ablauf des ANV unter exogener Zufuhr des PG I_2-Analogons in der vorliegenden Untersuchung bestimmt hat.

V. Zusammenfassung

An wachen, chronisch instrumentierten Hunden wurde der Einfluß des PG I_2-Analogons ZK 36 374 auf die renale Hämodynamik und glomeruläre Filtration beim ischämischen ANV untersucht.

Zwei Monate nach rechtsseitiger Nephrektomie wurden kontralateral ein elektromagnetischer Blutströmungsaufnehmer und eine Occlusionsmanschette um die Arteria renalis implantiert; ein arterieller Verweilkatheter wurde via Arteria femoralis sinistra in die Aorta proximal des Nierenarterienabganges plaziert. Die Hunde wurden salzreich ernährt.
Nach Bestimmung der Ausgangswerte von RBF, RVR, MABD, HF, GFR und PRA wurde den wachen Tieren durch dreistündiges Abklemmen der Arteria renalis ein experimentelles, reversibles ANV gesetzt.
Anschließend erhielt Gruppe A (n=5) eine Dauerinfusion von ZK 36 374 in der Dosis 50 $ng \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$, Gruppe B (n=5) erhielt eine volumengleiche Kochsalzinfusion (0,9%ig). - Die Infusionsdauer betrug sieben Tage.
Am ersten, dritten und siebenten Tag nach Ischämie wurden die genannten Parameter erneut gemessen und die Gruppen miteinander verglichen:

Hinsichtlich des systemischen Blutdruckes unterschieden sich beide Gruppen nicht. Der renale Gefäßwiderstand der Gruppe A war postischämisch erniedrigt im Gegensatz zur massiven Vasokonstriktion der Vergleichsgruppe B. Konsekutiv war die renale Perfusion der Gruppe A deutlich verbessert (über das Ausgangsniveau hinaus).
Die PRA verlief in beiden Gruppen gleichsinnig, so daß ein Einfluß dieses Systems auf den differenten Verlauf des ANV in beiden Gruppen im vorliegenden Modell ausgeschlossen werden kann.
Auch auf die glomeruläre Filtration wirkte die exogene PG I_2-Analog-Zufuhr verbessernd: Die GFR der Prostacyklin-Hunde war an allen Meßtagen n.I. ca. doppelt so groß wie die GFR der Kontrollen.

Insgesamt zeigte sich also ein günstigerer Ablauf des ANV, so daß

die exogene Zufuhr von PG I_2 beim ischämischen ANV des Hundes (unter Salzbelastung) als Ausgangspunkt einer möglichen Therapie angesehen werden kann.

In wieweit sich diese Ergebnisse des vorliegenden tierexperimentellen Modells auch auf den Menschen übertragen lassen, muß jedoch weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

VI. Literaturverzeichnis

1. ABE, K. et al.: Renal Kallikrein-Kinin: Its relation to renal prostaglandins and renin-angiotensin-aldosterone in man. Kidney Int. 19 (1981) 869-880

2. ADU, D., Y. Anim-Addo, A.K. Foli, E.D. Yeboah, J.K.M. Quartey, B.F. Ribeiro: Acute renal failure in tropical Africa. Brit. Med. J. 1976/I, 890

3. ALTSHELER, P., S. Klahr et al.: Effects of inhibitors of prostaglandin synthesis on renal sodium excretion in normal dogs and dogs with decreased renal maas. Am. Physiol. Soc. (1978) F338-F344

4. ALWALL, N.: Therapeutic and Diagnostic Problems in Severe Renal Failure. Munksgaard, Copenhagen 1963

5. ARENDSHORST, W.J., W.F. Finn and C.W. Gottschalk: Nephron stop-flow pressure response to obstruction for 24 hours in the rat. J. Clin. Invest. 53 (1974) 1497-1500

6. ARENDSHORST, W.J., W.F. Finn and C.W. Gottschalk: Pathogenesis of acute renal failure following renal ischemia in the rat. Circ. Res. 37 (1975) 558-568

7. ASHLEY, E.T. and H.Y.M. Fung: Adrenergic and cholinergic mechanism in acute renal failure in dog and man. In: Proceedings Conference on Acute Renal Failure 1973, ed. by E.A. Friedman, H.E. Eliahou. DHEW Publication No. (NIH) 74 608. National Library of Medicine, Bethesda/Maryland 1973 (p.293)

8. BAEHLER, R.W., T.A. Kotchen, J.H. Burke, J.H. Galla and D. Bhathena: Considerations on the pathophysiology of mercuric chloride-induced acute renal failure. J. Lab. Clin. Med. 90 (1977) 330-340

9. BAER, P.G., J.C. McGiff: Comparison of effects of prostaglandins E_2 and I_2 on the rat renal vascular resistance. Eur. J. Pharma. 54 (1979) 359-363

10. BANK, N. et al.: The role of "leakage" of tubular fluid in anuria due to mercuric poisoning.
J. Clin. Invest. 46 (1967) 695-704

11. BARANOWSKI, R.L., G.H. O'Connor, N.A. Kurtzman: The effect of 1-sarcosine, 8-leucyl angiotensin II on glycerol induced acute renal failure. Arch. Int. Pharma. 217 (1975) 322

12. BASLOV, J.T. and H.E. Jorgensen: A survey of 499 patients with acute renal insufficiency. Causes, treatment, complications and mortality. Am. J. Med. 34 (1962) 754

13. BAYLIS, C., H.R. Renke and B.M. Brenner: Mechanisms of gentamycin-induced defect of glomerular filtration.
Clin. Res. 25 (1977) 426A

14. BIDANI, A., P. Churchill and L. Fleischmann: Sodium-chloride-induced protection in nephrotoxic acute renal failure: Indepence from renin. Kidney Int. 16 (1979) 481-490

15. BLANTZ, R.C.: Mechanism of acute renal failure after uranyl nitrate. J. Clin. Invest. 55 (1975) 621-635

16. BLASINGHAM, M.C. et al.: The effect of meclofenamate on renal blood flow in the unanesthetized dog: Relation to renal prostaglandins and sodium balance.
J. Pharma. Exp. Ther. 214 (1980) 1

17. BOLGER, P.M., G.M. Eisner, P.W. Ramwell, L.M. Slotkoff: Renal actions of prostacyclin. Nature 271 (1978) 467-469

18. BUCHBORN, E. und H. Edel: Akutes Nierenversagen. In: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. VIII/2, Nierenkrankheiten, hrsg. von H. Schwiegk. Springer Verlag, Berlin 1968, 942

19. BUNTING, S. et al., Prostaglandins 12 (1976) 897-913

20. BURKE, T.J., R.W. Schrier et al.: Nephron and microcirculatory pressure changes in norepinephrine-induced acute renal failure: Modification by mannitol. Clin. Res. 25 (1977) 96a

21. BYWATERS, E.G.L. and D. Beall: Crush injuries with impairment of renal function. Brit. Med. J. 1941/I, 247

22. CASALS-STENZEL, J. et al.: Pharmacology of a new potent and stable prostacyclin analogue, ZK 36 374.
Acta Ther. 4, Sup. 6, (1980) 4

23. CASALS-STENZEL, J., M. Buse and W. Losert: Comparison of the vasodepressor action of ZK 36 374, a stable prostacyclin derivate, PG I_2 and PG E_1 with their effect on platelet aggregation and bleeding time in rats.
Prostaglandins, Leukotr. and Med. 10 (1983) 197-212

24. CASEY, K.D., G.W. Machiedo, M.J. Lyons, G.J. Slotman and R.T. Novak: Alteration of post-ischemic renal pathology by prostaglandin infusion. J. Surg. Res. 29 (1980) 1

25. CHAPPLE, D.J., J.R. Vane et al.: A vagal reflex contributes to the hypotensive effect of prostacyclin in anesthetized dogs.
J. Physiol. 281 (1978) 43p

26. CHURCHILL, P., A. Bidani, L. Fleischmann, B. Becker-McKenna. Glycerol-induced acute renal failure in the two kidney Goldblatt rat. Am. J. Physiol. 233 (1977) 247

27. CONGER, J.D., S.A. Falk, S.J. Guygenheim, T.J. Burke: A micropuncture study of the early phase of acute arate nephropathy.
J. Clin. Invest. 58 (1976) 681

28. COX, J.W. et al.: Studies on the mechanism of oliguria in a model of unilateral acute renal failure.
J. Clin. Invest. 53 (1974) 1546-1548

29. DEEN, W.M., B.D. Myers, J.L. Troy, B.M. Brenner: Effects of vasoactive substances on the preglomerular, glomerular and postglomerular microcirculation in rats.
Kidney Int. 6 (1974) 35

30. DEUTSCH, S., R.D. Bastron et al.: The effects of anesthesia with thiopentone, nitrous oxide, narcotics and neuro muscular blocking drugs on renal function in normal man.
Br. J. Anesth. 41 (1969) 807

31. DiBONA, G.F., F.D. McDonald, W. Flamenbaum, G.J. Damin, D.E. Oken: Maintenance of renal function in salt loaded rat despite severe tubular necrosis induced by $HgCl_2$. Nephron 8 (1971) 205

32. DONKER, A. et al.: Effect of indomethacin on kidney function and plasma renin activity in man. Nephron 17 (1976) 288

33. DONOHOE, J.F., M.A. Venkatachalan, D.B. Bernard and N.G. Levinsky: Tubular leakage and obstruction in acute ischemic renal failure. Kidney Int. 10 (1976) 567

34. DONOHOE, J.F. et al.: Tubular leakage and obstruction after renal ischemia: Structural-functional correlations. Kidney Int. 13 (1978) 208-222

35. DUNHAM, E.W.: Effects of prostaglandins on renal blood flow in the rat. Fed. Proc. 35 (1976) 223

36. DUNN, M.J.: Renal prostaglandins: Influences on excretion of sodium and water, the renin-angiotensin system, renal blood flow and hypertension. In: Brenner, B.M., J.H. Stein eds. Hormonal function and the kidney. New Yorck: Churchill Livingstone Inc. (1979) 89-114

37. ELIAHOU, H.E., A. Iaina, S. Solomon, S. Garendo: Alleviation of anoxic experimental acute renal failure in rats by beta-adrenergic blockade. Nephron 19 (1977) 158

38. Von EULER, U.S.: Adepressor substance in the vesicular gland. J. Physiol. (Lond.) 84 (1935) 219

39. FINE, L.G., W. Triuza: Influence of prostaglandins on sodium transport of isolated medullary nephron segments. Am. J. Physiol. 232 (1977) F383-F390

40. FLAMENBAUM, W., T.A. Katchen, D.E. Oken: Effect of renin immunization on mercuric chloride and glycerol induced renal failure. Kidney Int. 1 (1972) 406

41. FLAMENBAUM, W. et al.: Uranyl nitrate-induced acute renal failure in the rat: Micropuncture and renal hemodynamic studies. Kidney Int. 6 (1974) 408-418

42. FLORES, J., D.R. DiBona, C.H.Beck, A. Leaf: The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. J. Clin. Invest. 51 (1972) 118

43. FRANKO-SAENZ, R., S. Suzuki and S.Y. Tan: Prostaglandins and renin production: A review. Prostaglandins 20 (1980) 1131-1143

44. FREIBERG, J., D. Urbanitz, H.v. Baeyer, H.G. Sieberth: Polyurisches akutes Nierenversagen unter Furosemid. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 77 (1971) 228

45. FREIBERG, J., E. Schäfer, T.v. Lilien-Walden, J. Kindler, H.G. Sieberth: Prognose beim akuten Nierenversagen - Bericht über 1102 Fälle. In: Akutes Nierenversagen, hrsg. von H.G. Sieberth, Thieme, Stuttgart (1979) 104

46. FRÖLICH, J.C.: Zur Rolle der Prostaglandine bei der Reninfreisetzung. Klin. Wochenschr. 59 (1981) 1139-1147

47. FRÖLICH, J.C. und G. Fejes-Toth: Renal Prostaglandins. Klin. Wochenschr. 60 (1982) 1155-1164

48. GERBER, J.G., R.A. Branch, A.S. Nies, J.F. Gerkens, D.G. Shand, J. Hollifield and J.A. Oates: Prostaglandins and renin release: II. Assesment of renin secretion following infusions of PG I_2, E_2 and D_2 into the renal artery of anesthetized dogs. Prostaglandins 15 (1978) 81-88

49. GERBER, S.G., A.S. Nies, G.C. Friesinger, J.F. Gerkens, R.A. Branch and J.A. Oates: The effect of PG I_2 on canine renal function and hemodynamics. Prostaglandins 16 (1978) 519-528

50. GERBER, J.G. and A.S. Nies: The hemodynamic effects of prostaglandins in the rat: Evidence for important species variation in renovascular responses. Circ. Res. 44 (1979) 406-410

51. GERBER, J.G., A.S. Nies and R. Olson: Control of canine renin release: Macula densa requires prostaglandin synthesis. J. Physiol. 319 (1981) 419-429

52. GERBER, J.G. and A.S. Nies: The role of prostaglandins in the control of renal hemodynamics. Min. Elec. Met. 6 (1981) 27-34

53. GERBER, J.G., R.D. Olson and A.S. Nies: Interrelationship between prostaglandins and renin release.
Kidney Int. 19 (1981) 816-821

54. GERHARD, H. and P.J. Mulrow: The effect of acute renal failure on renal prostaglandin A (PG A). Clin. Res. 22 (1974) 528A

55. GISE, H.v., T. Klingebiel and E. Mickeler: Acute Renal Failure - An integrative Discussion of Morphologic and Functional Findings. Klin. Wochenschr. 60 (1982) 773-786

56. GOORMAGHTIGH, N.: The renal arteriolar changes in the anuric syndrom. Am. J. Path. 23 (1947) 513

57. GROLL, J.: Renale Hämodynamik und Exkretion beim Akuten Nierenversagen unter Einfluß von Prostaglandin E_2 - Langzeituntersuchung am wachen, chronisch instrumentierten Hund.
Dissertationsschrift, Klinik. Stgl. der FUB., 1984, z.Z. im Druck

58. GROSS, J.B., F.C. Bartter: Effects of prostaglandins E_1, A_1 and F_2 on renal handling of salt and water.
Am. J. Physiol. 225 (1973) 218-224

59. HABER, E., T. Koerner, L.B. Page, B. Kliman and A. Purnade: Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin.
J. Clin. Endocrin. Metab. 29 (1969) 1349

60. HALL, J.E. et al.: A single-injection method for measuring glomerular filtration rate. Am. J. Physiol. F232 (1977) 72-76

61. HELD, E.: Protective effects of renomedullary autotransplants upon the course of postischemic acute renal failure in rabbits.
Kidney Int. 10 (1976) 201

62. HENRICH, W.L.: Role of prostaglandins in renin secretion.
Kidney Int. 19 (1981) 822-830

63. HENRICH, W.L. et al.: Dissociation of Systemic and Renal Effects in Endotoxemia: Prostaglandin inhibition uncovers an important role of renal nerves. J. Clin. Invest. 69 (1982) 691-699

64. HEPTINSTALL, R.H.: Pathology of the kidney. Little, Brown, Boston 1974

65. HERMRECK, A.S., M.T. McCoy et al.: The study of oliguric and polyuric acute renal failure. J. Surg. Res. 18 (1975) 285-2[illegible]

66. HERMRECK, A.S., F.M. Ruiz-Ocana et al.: Mechanisms for oliguria in acute renal failure. Surgery 82 (1977) 141-148

67. HERMRECK, A.S.: The Pathophysiology of Acute Renal Failure. The Am. J. Surgery 144 (1982) 605-610

68. HILL, T.W.K. and S. Moncada: The renal hemodynamics and excretory actions of prostacyclin and 6-oxo-PG $F_{1\alpha}$ in anesthetized dogs. Prostaglandins 17/1 (1979) 87-98

69. HOLLENBERG, N.K. et al.: Acute oliguric renal failure in man: Evidence for prevential renal cortical ischemia. Medicine (Baltimore) 47 (1968) 455-474

70. HORNYCH, H. and G. Richet: Dissociatet effect of sodiumintake on glomerular and pressor responses to angiotensin. Kidney Int. 11 (1977) 28-34

71. HORTON, R.: Prostaglandins and the Renin-Angiotensin System. Min. Electr. Met. 6 (1981) 60-67

72. HORTON, R., R. Zipser and M. Fichman: Prostaglandins, Renal Function and Vascular Regulation. Med. Clin. N. Am. 65 (1981) 891-914

73. HUGUENIN, M., G. Thiel and F.P. Brunner: $HgCl_2$ induced acute renal failure studied by split drop micropuncture technique in the rat. Nephron 20 (1978) 147

74. ICHIKAWA, I. and B.M. Brenner: Effects of ADH and cAMP on the glomerular ultrafiltration coefficient. Kidney Int. 10 (1976) 586

75. JOHNSON, R.A. et al., Prostaglandins 12 (1976) 915-928

76. JONASSON, O., M. Takayoski, R.J. Lowe, G.R. Lany: Acute renal failure in traumatized patients. J. Clin. Surg. 1 (1982) 62-66

77. JONES, R.L., M.L. Watson and A. Unger: A comparison of the effects of Prostaglandins E_2 and I_2 on renal function and renin release in salt-loaded and salt-depletet anesthetized dogs. J. Exp. Physiol. 66 (1981) 1-15

78. KINDLER, J., T.v. Lilien-Walden und H.G. Siebert: Kontra-indikationen zur Dialysebehandlung beim akuten Nierenversagen. In: Akutes Nierenversagen, hrsg. von H.G. Sieberth, Stuttgart 1979, 88

79. KRAUSE, W. and B. Nieuweboer: Pharmacokinetics and biotrans-formation of the prostacyclin analoque, ZK 36 374. III. Develop-ment of a RIA and its application to the pharmacokinetics of ZK 36 374 in the rat. Prostagl. Leuk. a. Med. 10 (1983) 289-299

80. LADEFOGED, J. and K. Winkler: Effect of dihydralazine and acetylcholine on renal blood flow, mean circulation time for plasma and renal resistance in acute renal failure. In: U. Gessler, K. Schroder and H. Weiginger (eds.): Pathogenesis and Clinical Findings with Renal Failure. G.T. Verlag, Stuttgart 1971, 7-16

81. LADEFOGED, J. and K. Winkler: Hemodynamics in acute renal failure: The effect of hypotension induced by dihydralazine on renal blood flow, mean circulation time for plasma, and renal vascular volume in patients with acute oliguric renal failure. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 26 (1970) 83

82. LADEFOGED, J.: Increase in renal blood flow in acute renal failure following intra-arterial infusion of acetylcholine. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 37 (1977) 709

83. LAUBNER, P.: Einfluß der Prostaglandine A_1, E_1, E_2 und $F_{2\alpha}$ auf die Nierendurchblutung und die Plasma-Reninaktivität am wachen, chronisch instrumentierten Hund. Dissertationsschrift, Klinik. Stgl. der FUB., 1983

84. LEE, J.B., K. Crowshaw, B.H. Takman, K. Ahrep and J. Gougontas: The identification of prostaglandins E_2, F_2 and A_2 from rabbit renal medulla. Biochem. J. 105 (1973) 1513

85. LEENEN, F.H.H., W. De Jong and D. De Wied: Renal venous and peripheral plasma renin activity in renal hypertension in the rat. Am. J. Physiol. 225 (1973) 1513

86. LEVENSON, D.J., C.E. Simmons and B.M. Brenner: Arachidonic Acid Metabolism, Prostaglandins and the Kidney. Am. J. Med. 72 (1982) 354-374

87. LIFSCHITZ, M.D.: Prostaglandins and renal blood flow: In vivo studies. Kidney Int. 19 (1981) 781-785

88. LINDNER, A., R.E. Cutler and W.G. Goodman: Synergism of dopamine plus furosemid in preventing acute renal failure in the dog. Kidney Int. 16 (1979) 158-166

89. LOIRAT, P., A. Chapman et al.: Increased glomerular filtration rate in patients with major burns and its effect on the pharmacokinetics of tobramycin. N. Engl. J. Med. 299 (1978) 915-919

90. LONIGRO, A.J., N.A. Terragno, K.U. Malik and J.C. McGiff: Differential inhibition by prostaglandins of the renal actions of pressor stimuli. Prostaglandins 3 (1973) 595

91. LORDON, R.E. and J.R. Burton: Post-traumatic renal failure in military personnel in South East Asia. Am. J. Med. 53 (1972) 137

92. LUCKE, B.: Lower nephron nephrosis: The renal lesions of the crush syndrome, of burns, transfusions and other conditions affecting the lower segments of the nephrons. Milit. Surg. 99 (1946) 371

93. LUNDIG, M., J. Steiness, J.H. Thaysen: Acute renal failure due to tubular necrosis. Immediate prognosis and complications. Acta Med. Scand. 176 (1964) 103

94. McGIFF, J.C.: Interactions of prostaglandins with the kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems. Clin. Sci. 59 (1980) 105s-116s

95. McGIFF, J.C., E.G. Spokas and P.Y.K. Wong: Stimulation of renin release by 6-oxo-PG E_1 and prostacyclin. Br. J. Pharma. 75 (1982) 137-144

96. McKAY, W.D. and H.A.F. Dudley: An artificial kidney in a general hospital group. Scot. Med. J. 8 (1963) 109

97. McKENZIE, J.K., J.W. Ryan and M.R. Lee: Effect of laparatomy on plasma renin activity in the rabbit. Nature 215 (1967) 542

98. MAILLOUX, L., C.D. Swartz et al.: Acute renal failure after low-molecular weight dextran administration. N. Engl. J. Med. 277 (1968) 1113

99. MALIK, K.U. and J.C. McGiff: Modulation by prostaglandins of adrenergic transmission in the isolated perfused rabbit and rat kidney. Circ. Res. 36 (1975) 599-609

100. MANDAL, A.K. and B.S. Miller: Protection against ischemic acute renal failure by prostaglandin infusion. Prostaglandins Leukotr. and Med. 8 (1982) 361-373

101. MARTIN, R. et al.: Urinary kallikrein and pathophysiology of acute renal failure in the rat. Medicina (B. Aires) 36 (1976) 223

102. MASON, J. et al.: The early phase of experimental acute renal failure I: Intratubular pressure and obstruction. Pflügers Arch. 370 (1977) 155

103. MASON, J. et al.: The early phase of experimental acute renal failure III: Tubuloglomerular feedback. Pflügers Arch. 373 (1978) 69

104. MAUK, R., R.V. Patak, S.Z. Fadem, M.D. Lifschitz and J.H. Stein: Effects of prostaglandin E administration in a nephrotoxic and a vasoconstrictor model of acute renal failure. Kidney Int. 12 (1977) 122-130

105. MILTON, R.C.: An extended table of critical values for the Mann-Whitney (Wilcoxon) two-sample statistic. J. Am. Statist. Ass. 59 (1964) 925-934

106. MITCH, W.E. and W.G. Walker: Plasma renin and angiotensin II in acute renal failure. Lancet 1977/II, 328

107. MONCADA, S. et al., Nature 263 (1976) 663-665

108. MOSKOWITZ, P.S., M. Korobkin and O.N. Rambo: Diuresis and improved renal hemodynamics produced by prostaglandin E_1 in the dog with norepinephrine induced acute renal failure. Invest. Radiol. 10 (1975) 284

109. MUNCK, D.: Renal Circulation in Acute Renal Failure. Oxford: Blackwell, 1958

110. NEILD, G.H., G. Rocchi, L. Imberti, F. Fumagalli, Z. Brown, G. Remuzzi and D.G. Williams: Effect of Cyclosporine on Prostacyclin Synthesis by Vascular Tissue in Rabbits. Transplantation Proc. Vol. XV, 4 Suppl. 1 (1983)

111. NEUMAYER, H.H.: Zur Beeinflussung des postischämischen Nierenversagens durch Prostaglandine und Calciumantagonisten. -Langzeituntersuchung an chronisch instrumentierten, wachen Hunden bei salzreicher Ernährung- . Habilitationsschrift, Klinikum Stgl. der FUB., 1984

112. OELKERS, W., M. Schoeneshöfer and A. Blümel: Effect of progesterone and four synthetic progestagens on sodium balance and the renin-aldosterone system in man. J. Clin. Endo. Met. 39 (1974) 882

113. OKEN, D.E., M.L. Arce and D.R. Wilson: Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat I: Micropuncture study of the development of oliguria. J. Clin. Invest. 45 (1966) 724-735

114. OKEN, D.E.: On the passive back flow theory of acute renal failure. Am. J. Med. 58 (1975) 77-82

115. OKEN, D.E.: Acute renal failure (vasomotor nephropathy): micropuncture studies of the pathogenetic mechanisms. Nephron 16 (1976) 307-319

116. OLBRICHT, C., J. Mason, K. Thurau et al.: The early phase of experimental acute renal failure II. Tubular leakage and the reliability of glomerular markers. Pflügers Arch. 372 (1977) 251

117. OLIVER, J.A., R.R. Sciacca and J. Pinto: Participation of the prostaglandins in the control of renal blood flow during acute reduction of cardiac output in the dog.
J. Clin. Invest. 67 (1981) 229

118. OLSON, R.D., A.S. Nies and J.G. Gerber: Alpha adrenergic-mediated renin release is prostaglandin-dependent.
J. Pharma. Exp. Ther. 219 (1981) 321-325

119. OSGOOD, R.W., W.H. Reineck and J.H. Stein: Methodologic concideraticns in the study of glomerular ultrafiltration.
Am. J. Physiol. 242 (1982) 1-7

120. PAPANICOLAOU, N., P. Callard, J. Bariety and P. Milliez: The effect of indomethacin and prostaglandin (PG E_2) on renal failure due to glycerol in saline-loaded rats.
Clin. Sci. Mol. Med. 49 (1975) 507

121. PAPPER, E.M.: Renal function during anesthesia and operation.
Jama 152 (1953) 1686

122. PATAK, R.V., S.A. Fadem, M.D. Lifschitz and J.H. Stein: Study of factors which modify the development of norepinephrine-induced renal failure in the dog. Kidney Int. 15 (1979) 227

123. PATRONO, C. et al.: Evidence for a direct stimulatory effect of prostacyclin on renin release in man.
J. Clin. Invest. 69 (1982) 231-239

124. PIPER, P. and J. Vane: The release of prostaglandins from lung and other tissues. Ann. N.Y. Acad. Sci. 180 (1971) 363

125. PORTER, G.A. and W.M. Bennett: Nephrotoxic acute renal failure due to common drugs. Am. J. Physiol. 241 (1981) 1-7

126. PREUSCHOFF, L.: Effekte des Prostacyklin-Analogons ZK 36 374 beim akuten Nierenversagen auf die renale Exkretion - Langzeit-untersuchung am wachen, chronisch instrumentierten Hund - .
Dissertationsschrift, Klinikum Stgl. der FUB., 1984, noch nicht veröffentlicht

127. RICHARDS, A.N.: Direct observations of change in function of the renal tubule caused by certain poisons.
Trans. Assoc. Am. Physicians 44 (1929) 64-76

128. RILEY, A.L. et al.: The effect of ischemia on renal blood flow in the dog. Kidney Int. 7 (1975) 27-34

129. ROSE, J.C., M. Johnson, P.M. Ramwell and P.A. Kot: Effects of arachidonic acid on systemic pressure, myocardial contractility and platelets in the dog. Proc. Soc. Exp. Med. 147 (1974) 652

130. RUMPF, K.W. et al.: Wirkungen eines stabilen Prostacyklinderivats auf Nieren- und Kreislauffunktion beim Hund.
Therapiewoche 30, 47 (1980) 7887

131. SACHS, L.: Angewandte Statistik. Springer Verlag 1974

132. SAVIN, V.J., R.V. Patak, G. Marr, A.S. Hermreck, S.M. Ridge and K. Lake: Glomerular hydraulic conductance after ischemic renal injury in dogs. (Submitted for publication)

133. SARRE, H. und K. Rother: Akutes Nierenversagen. Thieme Verlag, Stuttgart 1962, 2

134. SCHERER, B., J. Schnermann et al.: Prostaglandin analysis in urine of humans and rats by different radioimmunoassays: Effect on PG-excretion by PG-synthetase inhibitors, laparatomy and furosemide. Prostaglandins 15 (1978) 255

135. SCHNERMANN, J., J.P. Briggs and P.C. Weber: Tubuloglomerular feedback, prostaglandins and angiotensin in the autoregulation of glomerular filtration rate. Kidney Int. 25 (1984) 53-64

136. SCHOR, N., I. Ischikawa and B.M. Brenner: Glomerular adaptations to chronic dietary salt restriction or excess.
Am. J. Physiol. 238 (1980) F428-F436

137. SCHOR, N., I. Ischikawa and B.M. Brenner: Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat. Kidney Int. 20 (1981) 442-451

138. SCHREINER, G.F. and T. Moore: Angiotensin II receptors on freshly isolated glomerular cells.
16th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Abstracts 49 (1983) 199A

139. SCHRIER, R.W.: Acute renal failure: Pathogenesis, diagnosis and management. Hosp. Pract. 16 (1981) 93-112

140. SCHUDROWITSCH, L.: Renale Hämodynamik und Exkretion unter Einfluß von Prostaglandin A_1. Dissertationsschrift, Klinik. Stgl. der FUB., 1984

141. SEEDAT, Y.K., D. North-Coombes and M. Sewdarsen: Acute renal failure in Indian and black patients.
S. Afr. Med. J. 49 (1975) 1907

142. SEYBOLD, D. und K. Bauereiß: Ätiologie und Pathogenese des akuten Nierenversagen. Nieren- u. Hochdruckkrankh. 6 (1977) 88

143. SIEBERTH, H.G.: Akutes Nierenversagen. In: Klin. Nephrologie, hrsg. von Losse und Renner. Thieme-Verlag, Stuttgart (1982), Bd. I

144. SIKUJARA, O., M. Monden, K. Toyoshima, J. Okamura and G. Kosaki: Cytoprotective effect of prostaglandin I_2 on ischemia-induced hepatic cell injury. Transplantation Vol. 36, 3 (1983) 238

145. v. SLYKE, 1948

146. SMITH, H.W.: The Kidney. Oxford University Press, New Yorck 1951

147. SMITH, H.W.: Acute renal failure. Kaiser Fd. Med. Bull. 6 (1958) 18

148. SMITH, L.H. et al.: Post-traumatic renal insufficiency in military casualties. Am. J. Med. 18 (1955) 187

149. SMITH, W.L.: Renal prostaglandin biochemistry.
Min. Electr. Met. 6 (1981) 10-26

150. SMOLENS, P. and J.H. Stein: Pathophysiology of acute renal failure. Am. J. Med. 70 (1981) 479-482

151. SOLEZ, K., L. Morel-Maroyer and J. Sraer: The morphology of "acute tubular necrosis" in man: Analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model.
Medicine (Baltimore) 58 (1979) 362-376

152. SRAER, J.D., R.Ardaillou and O. Mimoune: Evidence for renal glomerular receptors for angiotensin II.
Kidney Int. 6 (1974) 241-246

153. STEIN, J.S. et al.: Pathophysiology of a nephrotoxic model of acute renal failure. Kidney Int. 8 (1975) 27-41

154. STEIN, J.H., M.D. Lifschitz and L.D. Barnes: Current concepts on the pathophysiology of acute renal failure.
Am. J. Physiol. 234 (1978) 178-181

155. STEINHAUSEN, M., G.M. Eisenbach and V. Helmstader: Concentration of lissamine green in proximal tubules of antidiuretic and mercuric poisoned rats and the permeability of these tubules.
Pflügers Arch. 311 (1969) 1-15

156. STRANDHOY, J.W., C.E. Ott, E.G. Schneider et al.: Effects of prostaglandins E_1 and E_2 on renal sodium reabsorption and Starling forces. Am. J. Physiol. 226 (1974) 1015-1021

157. STRAUB, E.: Effects of L-thyroxine in acute renal failure.
Res. Exp. Med. 168 (1976) 81

158. SZCZEKLIK, C.J., A. Szczeklik and R. Nizankowski: Hemodynamic changes induced by prostacyclin in man.
Br. Heart J. 44 (1980) 254-158

159. TANNER, G.A. and S. Sophasan: Kidney pressure after temporary renal artery occlusion in the rat.
Am. J. Physiol. 230 (1976) 1173-1181

160. TANNER, G.A. and M. Steinhausen: Tubular obstruction and ischemia-induced acute renal failure in the rat.
Kidney Int. 10 (1976) 65-73

161. TERRAGNO, N., D. Terragno and J. McGiff: Contribution of prostaglandins to the renal circulation in conscious, anesthetized and laparotomized dogs. Circ. Res. 40 (1977) 590

162. THIEL, G., F.D. McDonald and D.E. Oken: Micropuncture studies of the basis for protection of renin depleted rats from glycerol induced acute renal failure. Nephron 7 (1970) 67

163. THIEL, G. et al.: Protection of rat-kidneys against $HgCl_2$ induced acute renal failure. Kidney Int. Supp. 6 (1976) 191

164. THIEL, G., F.P. Brunner et al.: Zum Mechanismus der Entstehung und Projektion des akuten ischämischen Nierenversagens. XIII. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie, Berlin 7.10. - 10.10.1979 (nicht gedruckt)

165. THURAU, K. und K. Schnermann: Die Natriumkonzentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche). Klin. Wschr. 43 (1965) 410

166. THURAU, K., C. Vogt, H. Dahlheim: Reninactivity in the juxtaglomerular apparatus of the rat kidney during post-ischemic acute renal failure. Kidney Int. Supp. 6 (1976) 177

167. TORRES, V.E., J.C. Romero, C.G. Strong, D.M. Wilson and V.R. Walker: Renal prostaglandin E during acute renal failure. Prostaglandins 8 (1974) 353

168. TORRES, V.E., C.G. Strong, J.C. Romero and D.M. Wilson: Indomethacin enhancement of glycerol-induced acute renal failure in rabbits. Kidney Int. 7 (1975) 170

169. TRIULZI, G. et al.: Prostacyclin effect on heart rate in the pig. Prostagl. Leukotr. and Med. 10 (1983) 269-278

170. TRUETA, J., A. Barclay, P. Daniel, K. Franklin and M. Prichard: Studies of the renal circulation. Blackwell, Oxford 1974

171. VANE, J.R.: Clinical potential of prostacyclin. Prostagl., Thrombox., and Leukotr. Res. 11 (1983) 449-456

172. VARKARAKIS, M.J., A. Szolnoky and G.P. Murphy: Direct effect of prostaglandins in renal function and renin release in the presence of renal ischemia in the dog. Invest. Urol. 12 (1975) 302-308

173. WALDMAN, H.M. et al., J. Pharma. Exp. Ther. 1978

174. WALKER, J.G., H. Silva, T.E. Lawson, J.A. Ryder and S. Shaldon: Renal blood flow in acute renal failure measured by renal arterial infusion of indocyanine green. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112 (1963) 932

175. WARREN, D.J. and J.G.G. Ledingham: Renal circulatory responses to general anesthesia in the rabbit: Studies using radioactive microspheres. Clin. Sci. Mol. Med. 48 (1975) 61

176. WATSON, M.L. and R.L. Jones: Comparison of the Effects of PG E_2 and PG I_2 in Salt-Loaded and Salt-Depleted Dogs. Prostagl. and Thrombox. Res. 7 (1980) 1057-1060

177. WEBER, P.C., W.Siess und B. Scherer: Vaskuläre, thrombozytäre und renale Prostaglandine. Biochemie, Funktion, klinische Aspekte. Klin. Wschr. 57 (1979) 425

178. WERB, R., W.F. Clark, R.M. Lindsay, E.P. Jones, D.I. Turnbull and A.L. Linton: Protective effect of prostaglandin (PG E_2) in glycerol-induced acute renal failure in rats. Clin. Sci. Mol. Med. 55 (1978) 505-507

179. WHITTLE, B.J.R. et al. in: Proceedings of the 7. intern. Sympos. on Med. Chem., ed. by Heras and Vega, Pergamon Press, Oxford 1981, 141-158

180. WHORTON, A.R., K. Misono, J. Hollifield, J.C. Frölich, T. Inagami and J.A. Oates: Prostaglandins and renin release: I. Stimulation of renin release from rabbit renal cortical slices by PG I_2. Prostaglandins 14 (1977) 1095-1104

181. WHORTON, A.R., M. Smigel, J.A. Oates and J.C. Frölich: Evidence for Prostacyclin Production in Renal Cortex. Prostaglandins 13 (1977) 1021

182. WILLIAMS, R.H., P.D. Bell, C. Thomas and L.G. Navar: Renal blood flow preservation during ischemic acute renal failure in the dog (Abstr.). Clin. Res. 25/4 (1977) 599

183. WILLIAMS, R.H., C. Thomas, L.G. Navar and A.P. Evan: Hemodynamic and single nephron function during the maintenance phase of ischemic acute renal failure in the dog. Kidney Int. 19 (1981) 503-515

184. WILLIAMSON, H.E., W.A. Bourland and G.R. Marchand: Inhibition of furosemide-induced increase in renal blood flow by indomethacin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148 (1975) 164

185. WOLLHEIM, E.: Über die tubulären Funktionsstörungen der Niere. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 58 (1952) 211

186. ZIMMERMAN, B.G.: Effect of meclofenamate on renal vascular resistance in early Goldblatt hypertension in conscious and anesthetized dogs. Prostaglandins 15 (1978) 1027

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ANV	akutes Nierenversagen
AT I,II	Angiotensin I,II
DABD	systemischer diastolischer arterieller Blutdruck
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Gr.	Gruppe
HF	Herzfrequenz
K_F	Ultrafiltrationskoeffizient
MABD	systemischer mittlerer arterieller Blutdruck
n.I.	nach Ischämie
n.s.	nicht signifikant
*	signifikant, $p \leq 0{,}05$
**	signifikant, $p \leq 0{,}01$
***	signifikant, $p \leq 0{,}005$
PG	Prostaglandin
phasABD	systemischer direkter arterieller Blutdruck
PRA	Plasma-Reninaktivität
RAS	Renin-Angiotensin-System
RBF	mittlerer renaler Blutfluß
RBF_{phas}	direkter (phasischer) renaler Blutfluß
r	Range
rs	Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient
RVR	renaler Gefäßwiderstand
σ	Standartabweichung
SABD	systemischer systolischer arterieller Blutdruck
Tab.	Tabelle
vs.	versus = gegenüber
$\bar{x}$	arithmetisches Mittel
$\tilde{x}$	Median
†	verstorben

RBF $(ml \cdot min^{-1})$

Hund	Ausg.wert	1. Tag n.I.	3. Tag n.I.	7. Tag n.I.
A1	173	221	126	239
A2	111	168	134	156
A3	86	113	96	121
A4	134	263	186	154
A5	225	294	202	147
$\tilde{x}$ / r		221 / 181	134 / 106	154 / 118
B1	269	120	135	147
B2	115	53	67	†
B3	158	139	27	103
B4	204	232	214	249
B5	141	103	84	109
$\tilde{x}$ / r	150 / 183	120 / 179	84 / 187	128 / 146
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.

RBF - Anstieg(+) / Abfall(-) (Δ%)

Hund	1. Tag n.I.	3. Tag n.I.	7. Tag n.I.
A1	+28	-27	+38
A2	+51	+21	+41
A3	+31	+12	+41
A4	+96	+39	+15
A5	+31	-10	-35
$\tilde{x}$ / r	+31 / 68	+12 / 66	+38 / 76
B1	-55	-50	-45
B2	-54	-42	†
B3	-12	-83	-35
B4	+14	+ 5	+22
B5	-27	-40	-23
$\tilde{x}$ / r	-27 / 69	-42 / 88	-29 / 67
Signifikanz	***	*	n.s.

MABD (mmHg)

Hund	Ausg.wert	1. Tag n.I.	3. Tag n.I.	7. Tag n.I.
A1	112	132	112	88
A2	108	92	96	112
A3	124	112	104	96
A4	108	100	108	112
A5	108	100	100	96
$\tilde{x}$ / r		100 / 40	104 / 16	96 / 24
B1	144	132	140	128
B2	124	144	160	†
B3	112	104	92	88
B4	112	120	100	100
B5	80	108	96	-[1]
$\tilde{x}$ / r	112 / 64	120 / 40	100 / 68	100 / 40
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.

[1] Meßgerät defekt

HF (min^{-1})

Hund	Ausg.wert	1. Tag n.I.	3. Tag n.I.	7. Tag n.I.
A1	90	109	126	129
A2	136	161	174	209
A3	166	148	178	151
A4	126	155	165	155
A5	98	133	141	133
$\tilde{x}$ / r		148 / 52	165 / 52	151 / 80
B1	111	125	120	154
B2	112	90	85	†
B3	106	112	141	129
B4	116	115	141	121
B5	120	101	115	-[1]
$\tilde{x}$ / r	114 / 76	112 / 35	120 / 56	129 / 33
Signifikanz		*	*	n.s.

[1] Meßgerät defekt

RVR ($mmHg \cdot ml^{-1} \cdot min$)

Hund	Ausg.wert	1. Tag n.I.	3. Tag n.I.	7. Tag n.I.
A1	0,65	0,60	0,89	0,37
A2	0,98	0,54	0,72	0,72
A3	1,44	0,99	1,08	0,79
A4	0,81	0,38	0,58	0,73
A5	0,48	0,34	0,50	0,66
$\tilde{x}$ / r		0,54 / 0,65	0,72 / 0,58	0,72 / 0,42
B1	0,54	1,10	1,04	0,87
B2	1,08	2,72	2,39	†
B3	0,71	0,75	3,41	0,86
B4	0,55	0,52	0,46	0,40
B5	0,57	1,05	1,14	-[1]
$\tilde{x}$ / r	0,68 / 0,96	1,05 / 2,20	1,14 / 2,94	0,86 / 0,47
Signifikanz		*	n.s.	n.s.

[1] Meßgerät defekt

RVR - Anstieg(+) / Abfall(-) (Δ%)

Hund	1. Tag n.I.	3. Tag n.I.	7. Tag n.I.
A1	- 7	+ 37	- 43
A2	- 44	- 26	- 26
A3	- 31	- 25	- 45
A4	- 52	- 28	- 10
A5	- 28	+ 3	+ 37
$\tilde{x}$ / r	- 31 / 45	- 25 / 40	- 26 / 82
B1	+106	+ 94	+ 63
B2	+152	+121	†
B3	+ 6	+379	+ 20
B4	- 6	- 16	- 28
B5	+ 85	+101	-[1]
$\tilde{x}$ / r	+ 85 / 158	+101 / 395	+ 20 / 91
Signifikanz	***	*	n.s.

[1] Meßgerät defekt

GFR ($ml \cdot min^{-1}$)

Hund	Ausg.wert	1. Tag n.I.	3. Tag n.I.	7. Tag n.I.
A1	37	20	24	33
A2	43	15	24	29
A3	18	5	13	21
A4	35	10	11	14
A5	65	13	16	17
$\tilde{x}$ / r		13 / 15	16 / 13	21 / 19
B1	61	11	13	15
B2	25	4	10	†
B3	33	11	11	14
B4	40	3	10	11
B5	39	6	14	6
$\tilde{x}$ / r	38 / 47	6 / 8	11 / 4	13 / 9
Signifikanz		n.s.	*	*

GFR - Abfall (Δ%)

Hund	1. Tag n.I.	3. Tag n.I.	7. Tag n.I.
A1	46	35	11
A2	65	44	33
A3	72	28	-17 [1]
A4	71	69	60
A5	80	75	74
$\tilde{x}$ / r	71 / 34	44 / 47	33 / 91
B1	82	79	74
B2	84	60	†
B3	67	67	58
B4	92	75	72
B5	85	64	85
$\tilde{x}$ / r	84 / 25	67 / 19	73 / 27
Signifikanz	*	n.s.	n.s.

[1] GFR-Anstieg!

PRA (ng AT I•ml^{-1}•h^{-1})

Hund	Ausg.wert	1. Tag n.I.	3. Tag n.I.	7. Tag n.I.
A1	0,7	0,4	1,3	2,2
A2	2,3	2,2	2,8	3,9
A3	1,9	4,9	10,5	2,4
A4	0,7	0,5	1,9	13,9
A5	4,2	1,1	2,7	4,1
$\tilde{x}$ / r		1,1 / 4,5	2,7 / 9,2	3,9 / 11,7
B1	4,8	-[1]	7,5	0,3
B2	1,8	1,4	8,9	†
B3	4,0	0,9	1,6	0,9
B4	1,8	1,7	3,3	3,5
B5	0,9	1,9	3,4	1,8
$\tilde{x}$ / r	2,0 / 4,1	1,6 / 1,0	3,4 / 7,3	1,4 / 3,2
Signifikanz		n.s.	n.s.	*

[1] keine Bestimmung aus techn. Gründen

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. M. Molzahn, der die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat, und den Ärzten Herrn Dr. H.H. Neumayer und Herrn Dr. K. Wagner für die wissenschaftliche Förderung.

Ich danke auch meinen Mitdoktoranden Herrn J. Groll und Herrn L. Preuschoff für die gegenseitige Unterstützung bei der Versorgung der Versuchstiere, sowie Herrn Dr. L. Schudrowitsch für die Beratung bei der Auswertung der auf Lochstreifen gespeicherten Daten.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch allen anderen (wie den Tierpflegern des Klinikums Steglitz der FUB), die mich in irgendeiner Weise unterstützt haben; so auch der Firma Schering, die das ZK 36 374 zur Verfügung gestellt hat.

Tabellarischer Lebenslauf

15.9.1954	geboren als Sohn des Studienrates Günter Stanke und der Frieda Stanke in Berlin
1961 - 1965	Grundschule in Berlin
1965 - 1973	erst humanistisches dann mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium in Berlin
1974	wegen numerus clausus keine Zulassung zum Studium der Humanmedizin
1974 bis Sept. 76	Angestellter des Malteser-Hilfsdienstes (MHD) Berlin mit Tätigkeit als Sanitäter im Rettungsdienst und als Sanitätsausbilder; gekündigt seitens des MHD aus finanziellen Gründen
bis Juli 77	Zeit der wechselnden Aushilfstätigkeiten als Kraftfahrer im Güternah- und Fernverkehr
Aug. 77 bis Okt. 78	hauptamtliche Tätigkeit für die Johanniter Unfall-Hilfe (JUH) als Sanitätskraftfahrer im Rettungsdienst und im Versehrtenfahrdienst in Berlin und im Behindertenfernreisedienst
Oktober 1978	Zulassung zum Studium der Humanmedizin
1978 - 1984	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
Februar 1982	Beginn der Arbeit an der vorliegenden Dissertation an der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin unter Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Molzahn
Herbst 1984	Ärztliche Prüfung und Approbation